



HAL
open science

Epidémiologie en soins primaires de la thrombose veineuse superficielle des membres inférieurs

Paul Frappé

► **To cite this version:**

Paul Frappé. Epidémiologie en soins primaires de la thrombose veineuse superficielle des membres inférieurs. Cardiologie et système cardiovasculaire. Université Jean Monnet - Saint-Etienne, 2015. Français. NNT : 2015STET004T . tel-01543655v2

HAL Id: tel-01543655

<https://theses.hal.science/tel-01543655v2>

Submitted on 21 Jun 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Université Jean Monnet, Saint-Etienne
Ecole doctorale 488 : Sciences, Ingénierie, Santé
EA 3065 : Groupe de Recherche sur la Thrombose

THESE DE DOCTORAT

soutenue publiquement le 14 Octobre 2015

par

Paul FRAPPÉ

**Epidémiologie en soins primaires
de la thrombose veineuse superficielle des membres inférieurs**

Directeur : Pr Bernard TARDY, Université Jean Monnet, Saint-Etienne

Co-Directeur : Pr Laurent BERTOLETTI, Université Jean Monnet, Saint-Etienne

Jury : Pr Christiane BROUSSOLLE, Université Claude Bernard, Lyon (Rapporteur)

Pr Hervé DECOUSUS, Université Jean Monnet, Saint-Etienne (Président du Jury)

Pr Patrick MISMETTI, Université Jean Monnet, Saint-Etienne

Pr Isabelle QUERE, Université de Montpellier, Montpellier

Pr Marie-Antoinette SEVESTRE, Université de Picardie Jules Verne, Amiens (Rapporteur)

Pr Bernard TARDY, Université Jean Monnet, Saint-Etienne

Table des matières

Introduction de la problématique	3
1. La thrombose veineuse superficielle.....	3
2. Une pathologie commune à la prévalence incertaine	4
1. Prévalence	4
2. Facteurs de risques de TVS.....	5
3. Une sévérité potentielle étayée en soins secondaires et tertiaires	6
1. TVP et EP concomitantes.....	6
2. Evolution clinique et paraclinique	6
3. Complications à 3 mois.....	6
4. Décès	7
4. Des modalités diagnostiques justifiées par cette sévérité	7
1. Eléments diagnostiques	7
2. Diagnostics différentiels	8
3. Stratégie diagnostique	9
4. Diagnostic étiologique.....	9
5. Des perspectives thérapeutiques en débat.....	9
1. Eléments thérapeutiques	9
2. Stratégie thérapeutique	11
3. Populations particulières.....	12
6. Des mesures simples pour le suivi et la prévention	12
7. Des enjeux épidémiologiques multiples.....	13
1. Epidémiologie et pratique en soins primaires.....	13
2. Epidémiologie et coût efficacité.....	15
3. Epidémiologie et disease mongering	15
Objectifs	18
Epidémiologie de la TVS	19
1. Rationnel	19
2. Objectif	21
3. Méthode	22
4. Résultats	23
5. Discussion	24
6. Valorisation	25

Variation saisonnière.....	26
1. Rationnel	26
2. Objectif	26
3. Méthode	27
4. Résultats	27
5. Discussion	29
6. Valorisation	29
Thrombose et médecine générale	30
1. TVS et médecine générale.....	30
2. Anticoagulants et médecine générale.....	31
Conclusion et perspectives.....	32
Références.....	33
Publications et communications en rapport avec la thèse	45
Annexes	46
1. Article 1 : Thrombosis Research 2011	46
2. Article 2 : Best Practice & Research Clinical Haematology, 2012.....	52
3. Communication orale : Congrès CNGE, Lyon 2012	63
4. Article 3 : Revue du Praticien, 2011	73
5. Article 4 : Revue de Médecine Interne, 2012	79
6. Article 5 : Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2014	82
7. Communication orale : Congrès SFMV, Montpellier 2013.....	91
8. Communication affichée : Congrès ISTH, Amsterdam 2013	94
9. Thèse : Déborah Peycelon, 2013	96
10. Article 6 : Thrombosis Research, 2015 (sp)	107
11. Article 7 : Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2015	128
12. Article 8 : Revue du Praticien, 2015	137
13. Mémoire de DU pédagogie médicale, Lyon 2012 (extraits).....	142
14. Article 9 : Journal des Maladies Vasculaires, 2015 (sp).....	150
15. Article 10 : Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 2014.....	161
16. Article 11 : Revue du Praticien, 2013	171
17. Article 12 : La Presse Médicale, 2013	175

Introduction de la problématique

1. La thrombose veineuse superficielle

La thrombose veineuse superficielle (TVS) fait suite au développement d'un thrombus dans une veine superficielle, associé ou non à une inflammation. Par ses facteurs de risque et son histoire naturelle, la TVS est aujourd'hui en passe d'intégrer la maladie veineuse thromboembolique, qui rassemble la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP).¹

La forme de TVS la plus commune siège sur le réseau veineux superficiel des membres inférieurs. Ce réseau s'articule autour de deux axes principaux ; la grande veine saphène qui chemine à la face interne de la jambe et se jette dans la veine fémorale commune, et la petite veine saphène, qui chemine sur la face postéro-externe de la jambe et se jette dans la veine poplitée. De nombreuses veines, communicantes ou perforantes, s'abouchent sur ces deux axes. L'ensemble forme un réseau veineux sujet à de multiples variations anatomiques (Figure 1).^{2,3} Traditionnellement, la proximité du thrombus avec la jonction saphéno-fémorale définit deux formes de TVS des membres inférieurs, une TVS siégeant à moins de 3 cm de cette jonction étant considérée de sévérité similaire à la TVP.⁴

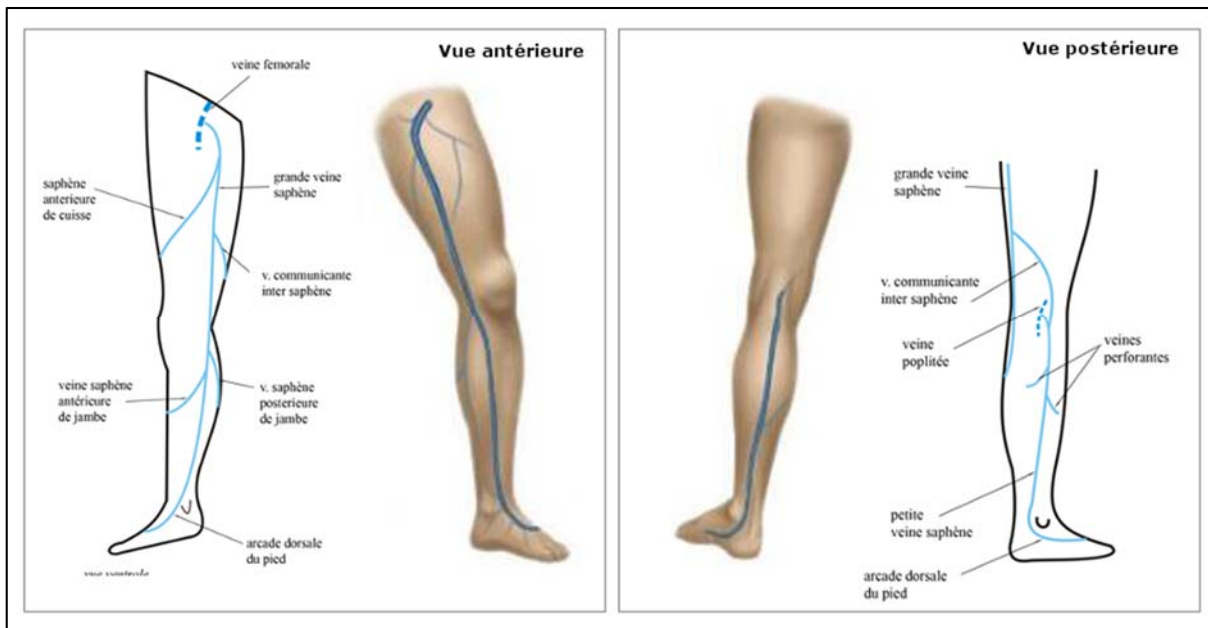


Figure 1. Anatomie du réseau veineux superficiel de membres inférieurs

D'après: Laboratoire d'Anatomie Toulouse Purpan www.anat-ja.com et Société de Chirurgie Vasculaire de Langue Française www.vasculaire.com

D'autres localisations ont été décrites sur les membres supérieurs, le cou, l'abdomen ou encore le pénis.^{1,4} Parmi elles, deux entités particulières se distinguent :

- Le syndrome de Trousseau, constitué par une thrombophlébite migratoire survenant dans un contexte de cancer.⁵
- La maladie de Mondor, constituée par une TVS siégeant sur la paroi thoracique ou la veine dorsale pénienne, souvent idiopathique, d'évolution spontanément résolutive.^{6,7}

2. Une pathologie commune à la prévalence incertaine

1. Prévalence

Estimations

A notre connaissance, la prévalence de la TVS des membres inférieurs en population générale demeurerait jusqu'ici inconnue, aucune étude dédiée n'ayant été réalisée.

L'estimation la plus ancienne a été effectuée aux Etats-Unis en 1973 et suggère une incidence annuelle de 0,28‰, soit 123 000 cas chaque année sur le territoire américain.⁸ Cette estimation a été revue à 250 000 cas par an en 1991.⁹

Des incidences beaucoup plus élevées, situées entre 4‰ et 5‰ ont été suggérées plus récemment en Europe. Ces chiffres ont été calculés par extrapolation sur la base du nombre de cas hospitalisés¹⁰ ou d'enquête déclarative auprès de médecins généralistes.¹¹

L'estimation reprise habituellement dans la littérature est tirée d'une étude italienne, nommée étude FAST (First Ambulatory Screening on Thromboembolism). Cette enquête, réalisée auprès de 15 180 patients adultes consultant leur médecin généraliste, recherchait la prévalence des événements thromboemboliques au cours de l'année écoulée. Les TVS déclarées y ont été deux fois plus nombreuses que les TVP et EP réunies : 4,9% versus 3,2% chez les hommes, et 10,8% versus 4,4% chez les femmes, respectivement.¹²

Outre leur variabilité, deux éléments tempèrent ces estimations. D'une part, depuis la réalisation des premières études, l'émergence et la disponibilité de l'échodoppler ont grandement amélioré le diagnostic de la TVS, augmentant mécaniquement son incidence.¹³ D'autre part, la recherche d'antécédents thromboemboliques par enquête déclarative a montré des limites. Ainsi, si la question sur les antécédents familiaux semble amener une réponse fiable ($\kappa=0,98$), celle sur les antécédents thromboemboliques personnels une valeur prédictive positive évaluée à 9,5% seulement.^{14,15}

Populations et périodes particulières

La recherche de populations particulières à risque augmenté de TVS a amené certaines études à évaluer l'incidence de la TVS dans ces populations. Ainsi, chez les femmes enceintes, la TVS surviendrait dans 0,50‰ à 0,68‰ des accouchements, avec un risque maximal dans les 48 heures après l'accouchement.^{16,17} Chez des voyageurs prenant un vol long-courrier (>8 heures), dans le bras placebo d'un essai contrôlé, 4 des 97 participants (4,1%) ont présenté une TVS.¹⁸

Une étude grecque a aussi recherché une éventuelle variation de l'incidence de la TVS sur des périodes particulières de l'année. Dans cette étude rétrospective monocentrique hospitalière, la TVS a été mesurée deux fois plus fréquente durant les mois de Mai à Octobre, avec un pic lors des mois de Juin et Juillet.¹⁹

2. Facteurs de risques de TVS

Les facteurs de risque de la TVS sont nombreux. Ils reprennent les mêmes facteurs que ceux décrits pour la TVP²⁰, auxquels s'ajoute la présence de varices, présentes dans plus de 80% des cas de TVS. Ces facteurs sont présentés dans le tableau 1, en fonction du mécanisme physiopathologique sous-jacent tel que décrit par Virchow.^{4,10,21-25,25-27}

Trouble de la coagulation Thrombophilie et pathologies hématologiques Mutation facteur V Leiden Elévation de facteur VIII Déficit en protéine C Déficit en protéine S Déficit en antithrombine III Mutation G20210A de la prothrombine Syndrome des antiphospholipides Anémie hypochrome Leucémie Lymphome de Hodgkin Thrombocytose Cryoglobulinémie et cryoagglutininémie Hémoglobinurie paroxystique nocturne Cancer Pancréas, poumon, gastrointestinal, ovaire, prostate Facteurs hormonaux Grossesse Contraception orale Traitement hormonal substitutif de la ménopause Pathologies immunes et inflammatoires Maladie de Behçet Maladie de Bùerger Granulomatose de Wegener Lupus érythémateux disséminé Maladie de Mondor Pathologies infectieuses Virales ou bactériennes	Ralentissement du flux sanguin Varices Alitement prolongé Atteinte de la paroi veineuse Injections IV, cathéters, toxicomanie Radiothérapie Traumatismes et chirurgie Insuffisance veineuse chronique Autres Âge > 60 ans Sexe féminin Obésité
---	--

Tableau 1. Facteurs de risque de TVS

Ces facteurs sont particulièrement prévalents dans la population générale. D'après l'étude FAST, 80% des femmes et 67% des hommes consultant leur médecin généraliste présenteraient au moins un facteur de risque de TVS, et 50% des femmes et 35% des hommes au moins deux facteurs de risque.¹²

3. Une sévérité potentielle étayée en soins secondaires et tertiaires

1. TVP et EP concomitantes

Le premier critère de sévérité potentielle de la TVS des membres inférieurs vient de la présence fréquente, au moment du diagnostic de TVS, d'une TVP et/ou d'une EP concomitante.

Leur fréquence exacte a longtemps été incertaine, les études retrouvant des taux de 5,6% à 65,6% pour la TVP^{13,28-40} et de 0% à 33,3% pour l'EP.^{13,31,33,37,40,41} Cette hétérogénéité peut s'expliquer par le manque de puissance statistique de certaines études, par des différences dans les critères d'inclusions, et par le choix de réaliser les examens complémentaires de façon systématique ou non (un angioscanner systématique pouvant amener à détecter un certain nombre d'évènements asymptomatiques).

Les études POST et OPTIMEV ont permis, par leur puissance et leurs résultats concordants, d'approcher avec plus de certitude le taux réel d'évènements concomitants. Ainsi, au moment du diagnostic :

- Près de 25% des TVS des membres inférieurs présentent une TVP concomitante. Cette TVP est plus souvent distale (13% des cas) que proximale (10% des cas). Près de la moitié des TVP concomitantes ne sont pas contiguës avec la TVS, la TVP pouvant se situer sur le membre controlatéral.^{29,31,42}
- 4 à 8% des TVS sont associées à une EP symptomatique objectivée. Dans 25% de ces cas, aucune TVP n'est retrouvée.^{31,32}

Les principaux facteurs prédictifs de l'association de la TVS à une TVP sont :^{30,32,34,43}

- L'hospitalisation (OR= 2,3 à 5,4)
- L'âge \geq 75 ans (OR=2,3 à 2,9)
- La présence d'un cancer actif (OR=2,6)
- La survenue de la TVS sur une veine non variqueuse (OR = 1,8 à 3,3)
- Les antécédents personnels de TVP ou EP (OR=1,8)

2. Evolution clinique et paraclinique

L'évolution clinique de la TVS isolée (sans TVP ni EP concomitante) est habituellement favorable.²² Dès 7 jours, la douleur a diminué de plus de moitié. La réaction inflammatoire régresse en 2 à 3 semaines et l'ensemble des symptômes disparaît dans les 6 semaines. Une pigmentation post-inflammatoire peut cependant persister plusieurs mois.^{25,27,44,45} A l'échodoppler, le thrombus peut persister longtemps après la disparition des symptômes.⁴⁶

3. Complications à 3 mois

Des complications septiques^{22,27} et artérielles (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde)⁴⁷ ont été décrites, mais les principales complications sont constituées par la survenue d'évènements thromboemboliques.^{13,28,30-33,37,41,48-58}

Malgré un traitement anticoagulant prescrit dans plus de 90% des cas – à des posologies et sur des durées très variées-, 8,3% des patients présentent un évènement thromboembolique symptomatique dans les 3 mois qui suivent une TVS isolée : 0,3% une EP symptomatique, 1,2% une TVP symptomatique, 1,7% une récurrence de TVS et 3,6% une extension de la TVS. Si le risque est maximal dans les 3 premiers mois après la TVS (HR=71,4), il reste encore multiplié par 5 à 5 ans (HR=5,1).⁴⁷

Les facteurs de risque de complications à 3 mois d'une TVS isolée sont : ^{31,32,56,59-61}

- L'hospitalisation (OR = 4,50)
- Le sexe masculin (OR = 2,17 à 3,81)
- Les antécédents de cancer (HR = 2,31)
- Les antécédents de TVP ou EP (OR=2,07)
- L'insuffisance veineuse sévère (OR=2,75)

4. Décès

Le risque de décès dans les 3 mois qui suivent une TVS isolée a été évalué entre 0,4% et 1,2%.^{4,31,32,47}

4. Des modalités diagnostiques justifiées par cette sévérité

1. Eléments diagnostiques

L'entretien avec le patient peut se focaliser sur la recherche des facteurs de risque de TVP et/ou EP concomitante. Ces facteurs seraient présents chez 57,4% des patients ayant une TVS. La présence d'au moins un de ces facteurs a une VPP de 33% et une VPN de 11%.⁴³ La fiabilité de certaines questions sur les antécédents limite aussi la portée de l'entretien.^{15,62}

Le tableau clinique de la TVS se caractérise par un cordon induré douloureux sur le trajet d'une veine, avec érythème et chaleur cutanée en regard, et œdème (Tableau 2).^{10,25}

Signe	Prévalence
Douleur	71,6 à 100%
Tuméfaction	17,9 à 69,4%
Cordon palpable	16,4 à 90%
Rougeur	10,8 à 100%
Chaleur	10 à 75%
Veines collatérales	16 à 19,5%
Sensibilité	12 à 18,4%
Œdème	11 à 20%
Fièvre	1,7 à 18%
Dyspnée	5,60%

Tableau 2. Présentation clinique des patients ayant une TVS^{13,45,63,64}

L'examen clinique n'est pas suffisamment fiable pour le diagnostic de TVS. Il sous-estime l'étendue de la TVS dans 77% des cas.^{65,66} Il ne permet pas de détecter la présence d'une TVP concomitante.^{4,13,35,40} Les signes d'EP ne seraient confirmés qu'une fois sur trois.⁴⁰

La réalisation d'un échodoppler permet d'affirmer le diagnostic de TVS, d'évaluer la localisation et l'étendue du thrombus et de rechercher une TVP concomitante. Comme pour la TVP, elle recherche une perte de compressibilité et une altération du flux sanguin sur le même segment veineux.⁴ Nous n'avons pas retrouvé d'indicateurs diagnostics pour la TVS, mais pour le diagnostic de TVP, l'échodoppler présente une sensibilité de 91% et une spécificité de 99%, avec un kappa inter-opérateur de 1^{67,68} La TVP concomitante étant non contiguës pour 25% d'entre elles, l'échodoppler doit être bilatéral.^{31,43,69}

Localisation	Prévalence
Grande veine saphène	63,4 à 92,6%
≤3cm de la jonction saphéno-fémorale	13,7%
≤10cm de la jonction saphéno-fémorale	7,9 à 23,8%
Petite veine saphène	14,2%
Autres veines superficielles	36,5%
Au moins deux veines superficielles	13,3%
TVS bilatérale	0,3 à 7,6%
Extension aux perforantes	6,3%
TVS sur veine variqueuse	81,5 à 88,7%

Tableau 3. Présentation échodoppler des TVS^{31,59}

L'angiographie, par son effet thrombogène potentiel, apparait maintenant supplantée par l'échodoppler.⁶⁹

Les D-dimères n'ont pas montré d'utilité dans le diagnostic de la TVS. Leur valeur prédictive positive a été évaluée à 80,6% et leur valeur prédictive négative à 68,2%.⁷⁰⁻⁷²

2. Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels à évoquer devant une suspicion de TVS sont multiples.^{4,6,10,21,27,73}

- Piqûres d'insectes et maladie de Lyme
- Syndrome de Sweet
- TVP
- Rupture musculaire
- Insuffisance veineuse chronique
- Erysipèle / Cellulite
- Lymphangite
- Erythème noueux
- Vasculite, sarcoïdose, sarcome de Kaposi
- Goutte, pathologie inflammatoire

3. Stratégie diagnostique

Si quelques rares auteurs réservent encore l'échodoppler aux situations avec facteurs de risque de TVP concomitante^{30,74}, les recommandations conseillent depuis 2001 un échodoppler systématique dans les 24 à 48 heures devant toute suspicion de TVS.^{4,23,25,75-77} Dans l'attente de cet examen, si la probabilité de TVS est élevée, Cosmi propose de réaliser une injection d'héparine de bas poids moléculaire à dose thérapeutique.⁴

4. Diagnostic étiologique

Si le cancer est connu comme facteur de risque de TVS, il a longtemps été difficile de savoir si la TVS pouvait annoncer un cancer. Après plusieurs études négatives^{78,79}, une étude d'envergure a retrouvé une association entre TVS et survenue de cancer l'année suivante (taux incidence standardisé = 2,46), 45 981 personnes ayant à être dépistées pour trouver 304 cancers supplémentaires pendant cette année de suivi. Bien que les caractéristiques de la TVS ne soient pas formellement liées au cancer⁸⁰, les recommandations incitent à évoquer cette étiologie lorsque la TVS survient sur une veine non variqueuse, qu'elle est migrante ou idiopathique.^{23,25,38} Aucune modalité de dépistage n'a été définie⁴, mais les cancers incriminés incitent à centrer l'examen clinique de suivi sur la sphère cutanée, abdominale et les seins.^{81,82}

La recherche de thrombophilie, non indiquée en routine⁷⁷, est recommandée dans les mêmes situations que pour le cancer.^{23,25,38}

5. Des perspectives thérapeutiques en débat

1. Éléments thérapeutiques

De nombreux traitements ont été évalués dans le traitement de la TVS, mais les limites méthodologiques et le manque de puissance empêchent de nombreuses études d'apporter des conclusions définitives.

La mobilisation précoce n'a pas fait l'objet d'étude spécifique dans la TVS. L'exercice améliorant la fibrinolyse endogène et la lyse des thrombi, le repos au lit ne paraît justifié que lorsque la douleur est sévère.^{10,83}

La compression élastique n'a pas montré d'avantage dans le traitement des TVS, mais reste habituellement prescrite à titre antalgique, pour 7 à 14 jours.^{4,27,84,85}

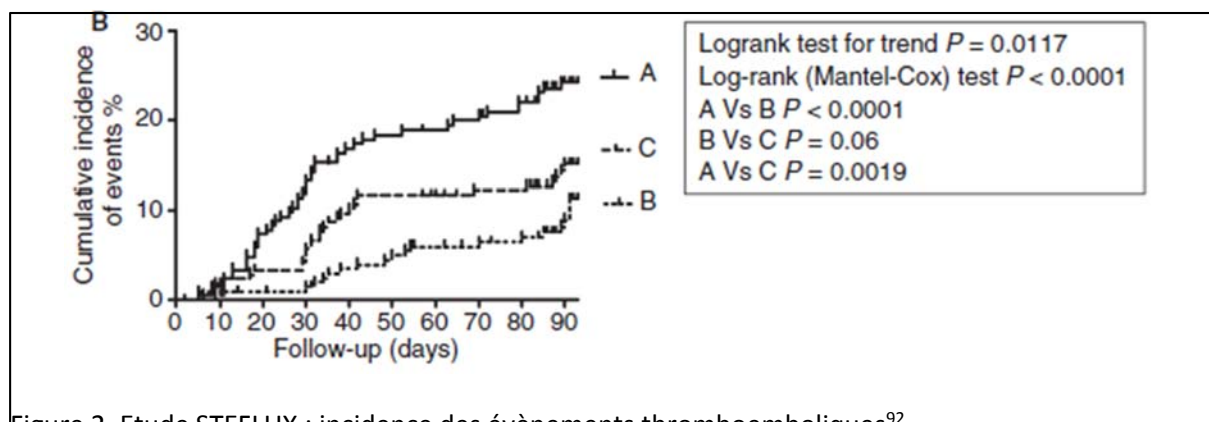
Les antibiotiques, parfois prescrits, sont considérés inefficaces dans le traitement de la TVS, hormis s'il s'agit d'une TVS septique.^{1,27}

Six études ont évalué l'héparine en administration locale dans le traitement des TVS, qui ont inclus un total de 191 patients. Leurs résultats sont variables et n'ont pas montré d'effet autre que sur les symptômes (douleur, rougeur, chaleur locale).^{44,86-88}

De même, les antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS) en administration locale sont considérés comme inefficaces en dehors de leur effet antalgique.^{1,84}

Les AINS per os ont été évalués notamment dans l'essai STENOX. Par rapport au placebo, leur efficacité n'est montrée que sur les extensions et récurrences de TVS, sans effet sur les événements de type TVP ou EP.^{89,90} Non indiqués en première intention, leur utilisation reste possible dans les TVS mesurant moins de 5 cm sans facteur de risque associé.^{1,4,77,84}

Les anticoagulants constituent le traitement le mieux évalué.^{21,45,46,59,63,64,84,89-95} En 2003, l'étude STENOX a comparé en double aveugle chez 427 patients un traitement de 10 jours par HBPM à dose préventive avec un traitement HBPM à dose curative, un traitement AINS per os ou un traitement placebo. Les résultats montraient une moindre survenue d'événements thromboemboliques dans les trois bras actifs, sans complication hémorragique ou décès, mais cet effet disparaissait après du traitement.⁹⁰ L'étude VESALIO, réalisée en 2005 a comparé deux posologies d'HBPM chez 164 patients, montrant que la dose thérapeutique ne faisait pas mieux que la dose préventive.⁶³ L'étude STEFLUX, réalisée en 2012, a comparé chez 664 patients un traitement de 30 jours d'HBPM à dose intermédiaire, avec un traitement de 10 jours d'HBPM à dose intermédiaire ou un traitement de 30 jours d'HBPM à dose préventive. Si le bras HBPM pendant 30 jours à dose intermédiaire a montré un effet supérieur aux autres, mais un effet rebond annulait là aussi ce bénéfice après l'arrêt du traitement (Figure 2).⁹²



Le fondaparinux ayant montré une supériorité sur l'HBPM dans la prévention thromboembolique en chirurgie orthopédique⁹⁶, il a été évalué dans le traitement des TVS. En 2010, l'étude CALISTO a été la première étude à trouver l'efficacité d'un traitement anticoagulant sans effet rebond à l'arrêt de ce dernier. Cet essai en double aveugle impliquant 3002 patients a évalué contre placebo un traitement de fondaparinux à dose préventive pendant 45 jours. Une réduction de 85% des événements a été observée sur le critère composite (TVP, EP, décès toutes causes, extensions et récurrences de TVS) et sur chaque élément de ce critère hormis les décès (Figure 3). Le traitement réduisait aussi les recours à la chirurgie et aux anticoagulants à dose thérapeutique.⁵⁹ La principale limite de cette étude vient de ses critères d'éligibilité excluant les patients à haut risque thrombotique (cancer actif, antécédents thromboemboliques récents, TVS située à moins de 3 cm de la jonction saphéno-fémorale) ou hémorragique (insuffisance rénale sévère), l'empêchant de généraliser ses résultats à une population générale hétérogène.^{97,98}

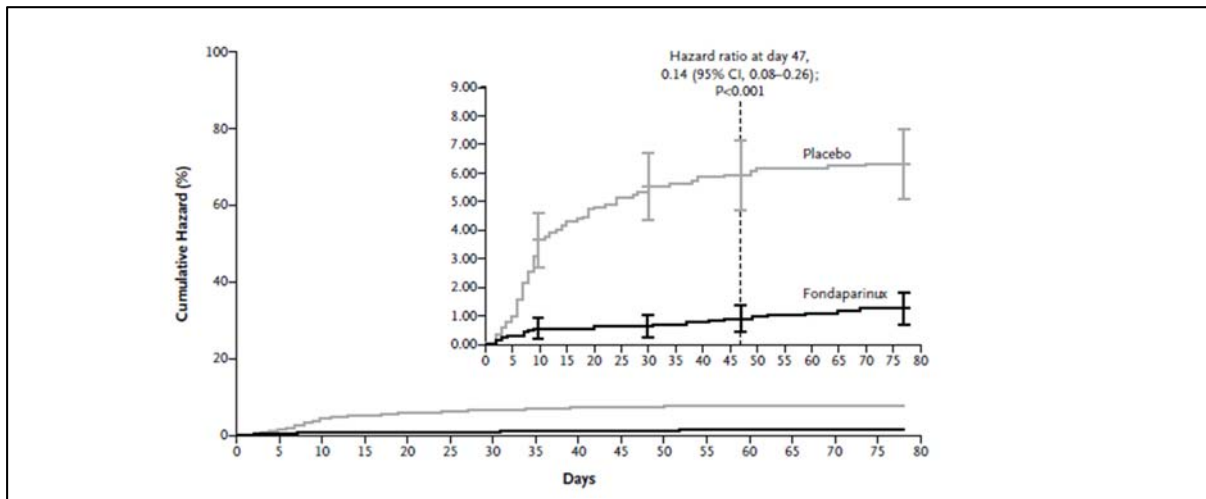


Figure 3. Etude CALISTO : incidence des évènements thromboemboliques⁵⁹

L'arrivée récente des anticoagulants oraux directs est un autre axe thérapeutique étudié dans la TVS, mais seules sont disponibles des données issues de case reports⁹⁹, les principales deux études en cours n'ayant pas encore livré leurs résultats (Clinical Trials NCT01499953 et NCT02123524).

Dernier axe thérapeutique, la chirurgie comprend la thrombectomie, la ligature, le stripping ou la sclérose. Elle stoppe la progression de la TVS et soulage les symptômes, mais peut induire une activation de l'hémostase et provoquer une EP potentiellement sévère.^{1,4,21,84,100-109} Non recommandée en routine, elle présenterait 7 à 10% de complications.¹

2. Stratégie thérapeutique

Au cours de ces 10 dernières années, les études ont modifié en profondeur les recommandations.

En l'absence de TVP concomitante, le traitement conseillé a longtemps été la compression élastique associée aux AINS.^{76,110}

Devant la mise en évidence des complications thromboemboliques, et les études suggérant une meilleure efficacité des anticoagulants sur les AINS et la chirurgie, la prise en charge recommandée est devenue une anticoagulation par HBPM ou héparine non fractionnée, à des durées d'abord d'au moins 10 jours, puis d'au moins 4 semaines.¹¹¹⁻¹¹⁴ Les AINS ont commencé à être délaissés car contre-indiqués en association avec les anticoagulants, et le traitement médical préféré à la chirurgie.^{25,84,115}

L'étude CALISTO a introduit la possibilité de traiter par fondaparinux, qui doit maintenant être préféré aux HBPM, a confirmé la possibilité de traiter en dose préventive et la nécessité d'un traitement long, de 4 à 6 semaines.^{77,101,116-120}

Les modalités de traitement anticoagulant sont cependant encore discutées. D'une part, certains profils de patients n'ont pas été étudiés dans l'étude CALISTO (en cas de risque hémorragique, TVS à moins de 3 cm de la jonction saphéno-fémorale, longueur du thrombus <5cm, cancer, grossesse, antécédents thromboemboliques récents).⁴ D'autre part, pour des raisons de coût-efficacité ou de

perception du risque thromboembolique de la TVS, certains conseillent de cibler le traitement anticoagulant vers les patients les plus à risque.^{27,77,119,121-124}

En pratique, plusieurs critères apparaissent consensuels pour guider le praticien dans sa décision :

- La distance entre le thrombus et la jonction saphéno-fémorale : une TVS éloignée peut ne pas nécessiter d'anticoagulant. La posologie devient curative ou le traitement chirurgical lorsque cette distance est inférieure à 3 cm.^{4,75,77,84,119,124-126}
- La longueur du thrombus : un thrombus étendu est en faveur du traitement anticoagulant, l'étude CALISTO n'ayant pas inclus de thrombus <5cm.^{4,25,115,124,126}
- La présence d'une TVP concomitante : elle nécessite un traitement anticoagulant à dose curative.^{124,126}
- La localisation du thrombus sur les gros troncs veineux (grande veine saphène et petite veine saphène) : elle peut autoriser la chirurgie en prenant garde au risque de complication.²³
- La présence de facteurs de risque (sexe masculin, TVS récente, antécédents thromboemboliques veineux, insuffisance veineuse sévère) : en faveur du traitement anticoagulant à dose préventive voire curative.^{4,74,77,113,127}
- Les préférences du patient : les patients souhaitent être impliqués dans la décision pour y faire peser leur expérience, leur perception propre de la gravité des effets indésirables, et l'importance qu'ils donnent à l'éviction de ces effets.^{117,128,129}

En parallèle, la mobilisation immédiate, la compression élastique et le traitement antiinflammatoire topique (per os hors contre-indication) restent utilisables, mais dans un but antalgique uniquement.^{23,25,116}

3. Populations particulières

En cas de grossesse, les HNF et HBPM ne traversant pas placenta, elles sont le traitement de choix, associé à la contention élastique et aux AINS topiques. La dose et la durée optimales d'anticoagulation restent inconnues. Un traitement par fondaparinux ne peut s'envisager qu'avec un avis spécialisé.^{4,130}

En cas de thrombophilie, aucune donnée ne suggère de modifier la prise en charge habituelle de la TVS.⁴

En cas de cancer actif, aucune donnée n'indique le meilleur traitement, mais les praticiens utilisent habituellement une HNF ou HBPM.⁴

6. Des mesures simples pour le suivi et la prévention

Un suivi par échodoppler détecte peu d'évènements asymptomatiques et ne repère pas les futurs évènements thromboemboliques symptomatiques à 3 mois.¹³¹ Les patients ayant une TVS à plus de 3 cm de la jonction saphéno-fémorale ne nécessitent donc qu'un suivi clinique, avec réalisation d'échodoppler en cas d'aggravation ou de nouveaux symptômes.^{4,25,75} Parallèlement, l'autoinjection peut leur être enseignée pour les rendre plus autonomes avec leur traitement.⁷⁵ Du point de vue

biologique, un suivi plaquettaire n'est recommandé que si le risque de thrombopénie induite est supérieur à 1%.¹³²

La survenue de situations à risque peut pousser le praticien à mettre en place des mesures préventives, le plus souvent assimilées aux mesures de prévention de la TVP.

En cas de vol prolongé, les recommandations distinguent 3 classes de risque, entraînant une prévention allant du simple exercice régulier avec apports hydriques et éviction de l'alcool et des tranquillisants à l'association de chaussettes de contention voire d'HBPM.^{10,133}

En cas de grossesse, les stratégies de prévention de la maladie thromboembolique veineuse distinguent 4 classes de risque.¹³⁴

Chez les patients hospitalisés, la contention élastique est efficace pour les TVP selon une revue Cochrane.¹³⁵

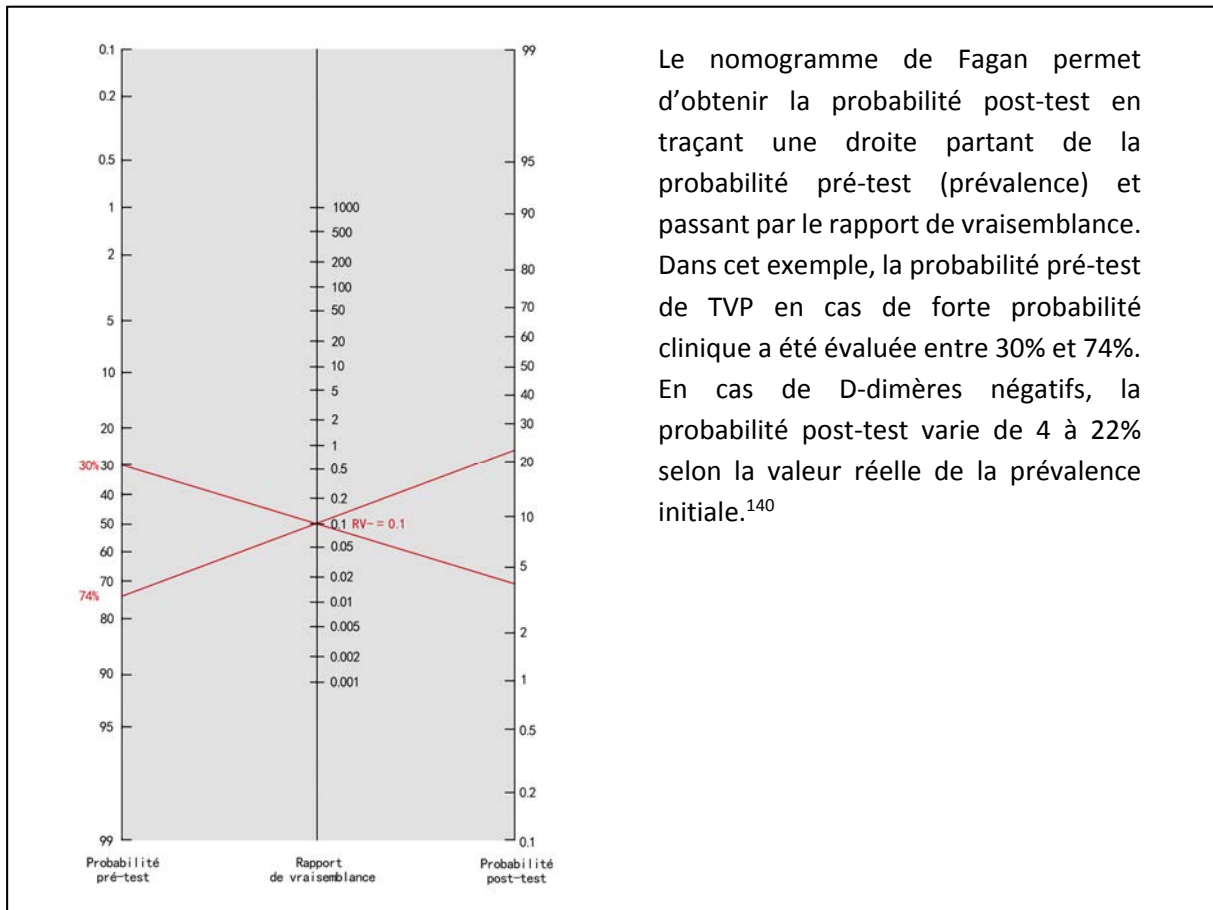
Lorsque le patient présente des antécédents de TVS et des facteurs de risques, la question d'une thromboprophylaxie spécifique peut se poser, sans qu'il n'existe de recommandation particulière.^{56,136}

Enfin, les varices étant présentes chez plus de 80% des patients ayant une TVS, la prévention peut faire appel à leur prise en charge chirurgicale. Une intervention peut être indiquée en cas de tableau très symptomatique, de modification de la coloration cutanée, d'antécédent de TVS, ou d'ulcère veineux de jambe.¹³⁷ Les techniques à préférer sont l'ablation radiofréquence ou laser en première intention et la sclérose en seconde intention.¹³⁷

7. Des enjeux épidémiologiques multiples

1. Epidémiologie et pratique en soins primaires

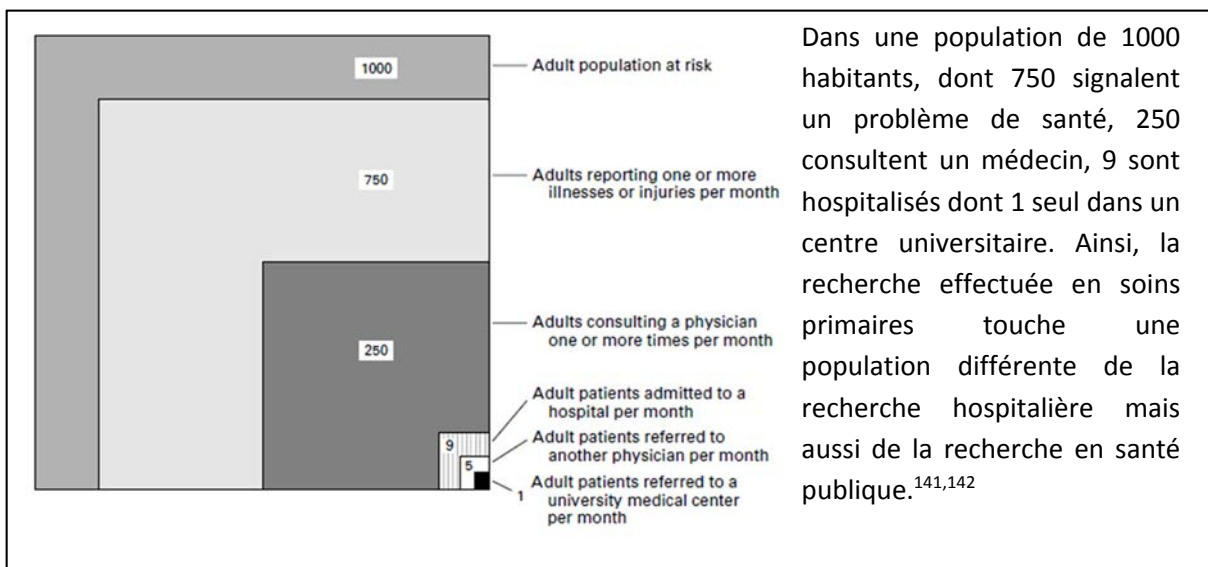
D'un point de vue théorique, la connaissance de l'épidémiologie est indispensable pour permettre la bonne interprétation des tests diagnostiques et par là une prise en charge adaptée. Le nomogramme de Fagan exprime graphiquement l'importance de la probabilité initiale (prévalence) sur la probabilité post-test et donc l'interprétation qui peut être faite du test diagnostique (Figure 4).^{138,139}



Le nomogramme de Fagan permet d'obtenir la probabilité post-test en traçant une droite partant de la probabilité pré-test (prévalence) et passant par le rapport de vraisemblance. Dans cet exemple, la probabilité pré-test de TVP en cas de forte probabilité clinique a été évaluée entre 30% et 74%. En cas de D-dimères négatifs, la probabilité post-test varie de 4 à 22% selon la valeur réelle de la prévalence initiale.¹⁴⁰

Figure 4. Nomogramme de Fagan : exemple des D-dimères dans le diagnostic de TVP.

Le dispositif médecin traitant français a instauré un système de gate-keeping qui place le médecin généraliste en premier contact du patient ayant une suspicion de TVS. Ce système rend mécaniquement la prévalence des maladies plus faible en soins primaires qu'en soins secondaires ou tertiaires. White et al., dont les travaux ont été confirmés en 2001 par Green et al., a illustré graphiquement ce phénomène (Figure 5).^{140,141}



Dans une population de 1000 habitants, dont 750 signalent un problème de santé, 250 consultent un médecin, 9 sont hospitalisés dont 1 seul dans un centre universitaire. Ainsi, la recherche effectuée en soins primaires touche une population différente de la recherche hospitalière mais aussi de la recherche en santé publique.^{141,142}

Figure 5. Carré de White

Les patients vus en soins primaires présentent donc théoriquement des tableaux moins évolués et moins sévères que des patients vus en soins secondaires/tertiaires. Ce constat incite le médecin généraliste à relativiser les résultats des études disponibles sur la TVS et les recommandations qui en découlent, car ces études ont été réalisées en soins secondaires/tertiaires.

La TVS présente des enjeux particuliers pour la recherche en soins primaires. L'incertitude qui entoure la prise en charge de certains profils de patients (exclus des essais thérapeutiques existants), le caractère récent de nouvelles données de la science, l'émergence de nouvelles molécules, sont autant de points qui nécessitent une recherche adaptée pour éclairer la décision partagée avec le patient et garantir une prise en charge optimale.

Ces enjeux expliquent probablement la grande hétérogénéité actuelle des pratiques : 6 à 40% de médecins déclarent ne pas réaliser d'échodoppler face à une suspicion de TVP, 10 à 90% disent prescrire un traitement anticoagulant, majoritairement à dose curative.^{11,31,58,142-144}

La recherche épidémiologique en soins primaires permettrait d'évaluer la sévérité réelle de la TVS dans ce contexte, et participerait à accorder l'hétérogénéité probablement délétère des pratiques diagnostiques et thérapeutiques actuelles.

2. Epidémiologie et coût efficacité

Dès la parution de l'étude CALISTO s'est posée la question du coût de la prise en charge thérapeutique au regard des bénéfices escomptés, le traitement aux USA étant estimé à 1900 dollars par patient.¹²² Une étude coût-efficacité spécifique a été réalisée en 2012, mais ses résultats portent à discussion aussi bien sur la détermination des coûts directs et indirects que sur les prévalences définissant les probabilités pour chaque option thérapeutique.¹²¹

Ainsi, des données épidémiologiques issues des soins primaires participeraient à une évaluation plus pertinente du rapport coût-efficacité réel de la prise en charge thérapeutique des TVS.

3. Epidémiologie et disease mongering

Le disease mongering se définit comme la médicalisation de la vie ordinaire en créant des pathologies à partir de situations normales (ex : calvitie, côlon irritable), en étendant les frontières des pathologies traitées (ex : hypertension artérielle, ostéoporose) ou en détectant précocement des pathologies régressives ou d'évolution lente (ex : cancer de prostate).¹⁴⁵⁻¹⁴⁸ L'apparition de rubriques dédiées dans les grandes revues scientifiques (rubrique « Less is more » du JAMA Int Med, rubrique « Too much medicine » du BMJ) traduisent l'intérêt croissant pour ce problème.

L'industrie pharmaceutique constitue l'acteur principal du disease mongering. La recherche, et particulièrement la recherche universitaire, présente des enjeux de publications, de notoriété et de postes, qui la rendent aussi susceptible de participer au disease mongering.

La recherche actuelle sur la TVS est-elle du disease mongering ? L'intérêt subit pour cette pathologie, longtemps considérée comme bénigne, pourrait le laisser croire. Une requête sur le site GoPubMed® montre en effet la forte croissance des publications sur le sujet depuis le début des années 1990 (Figure 6).

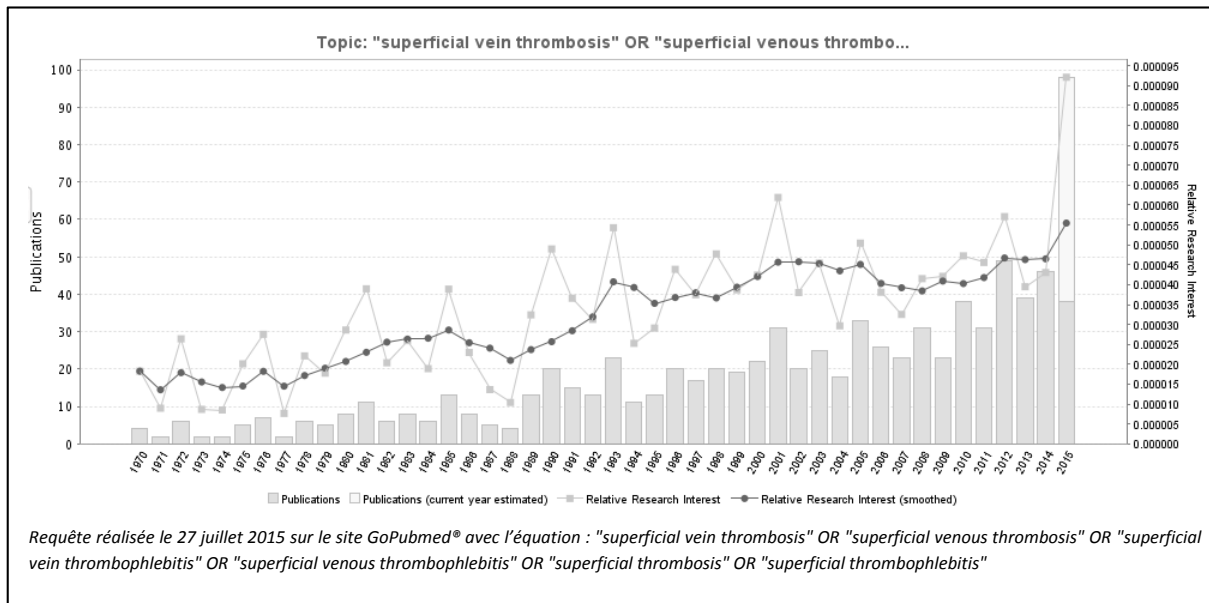


Figure 6. Evolution du nombre de publications sur la TVS indexées dans Pubmed®

La TVS est devenue une pathologie commune. Certains avancent une incidence 5 à 10 fois plus fréquente qu'il y a 20 ans, mais l'explication pourrait se trouver dans l'émergence et l'accessibilité de l'échodoppler.^{13,149}

Un argument fort pour soupçonner une recherche déviante est la validité externe de ses résultats. L'exemple type est celui d'Andrew Wakefield, dont les travaux suggérant un lien entre vaccin ROR et autisme, issus d'une seule équipe restreinte et jamais corroborés par d'autres chercheurs, ont été largement médiatisés avant de donner lieu à une rétractation complète pour fraude.¹⁵⁰ Concernant la TVS, les travaux étayant sa sévérité sont multicentriques, et publiés par plusieurs équipes de villes et de pays différents (Figure 7).

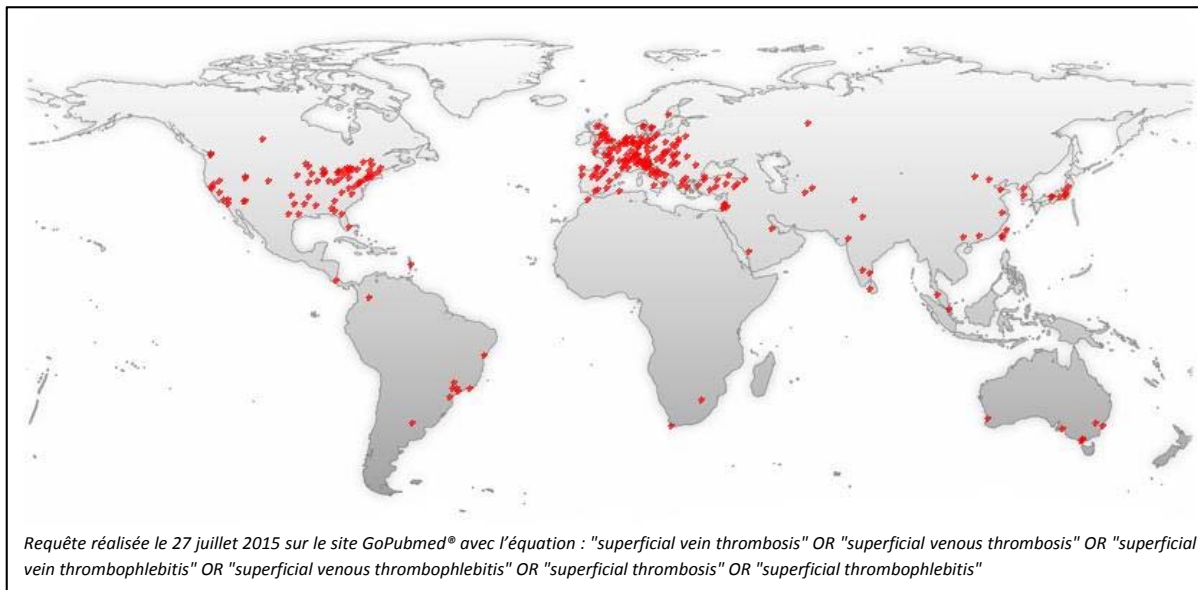


Figure 7. Origine géographique des travaux sur la TVS indexés dans Pubmed®

Les liens avec l'industrie pharmaceutique sont fréquents dans la recherche, régulièrement financée par les laboratoires qui ont des intérêts dans le sujet étudié. Concernant la TVS, c'est le cas pour des études importantes, comme POST ou CALISTO. Des règles de bonnes pratiques cliniques et d'éthique de publication édictées par la Committee On Publication Ethics (COPE) ont été promues pour lutter contre les conflits d'intérêts, par des moyens tels que la publication préalable du protocole, la déclaration du financement de l'étude, ou encore la déclaration des liens d'intérêts individuels de chaque auteur. Ces règles semblent avoir été respectées pour toutes les grandes études sur la TVS. Elles ne constituent cependant pas une garantie totale, et certains auteurs veulent de ce fait rester prudents dans leur interprétation des études sur la TVS.^{122,151}

Enfin, le point central de ce débat sur le disease mongering est de savoir si la TVS constitue réellement une pathologie sévère qui nécessite un traitement anticoagulant. Les études d'envergure et les essais en double aveugle contre placebo permettent de s'appuyer aujourd'hui sur des données de qualité avec un haut niveau de preuve. Si ces chiffres ne sont pas remis en question, ils ne peuvent être généralisés aux soins primaires et l'appréciation de la balance bénéfique/risque reste individuelle. Il n'en reste pas moins qu'après l'étude CALISTO, l'étude STEFLUX n'a pas réalisé de bras placebo car cela avait été considéré comme contraire à l'éthique.⁹²

Ainsi, dans la suite de ces discussions, la recherche épidémiologique en soins primaires sur la TVS peut apporter des éléments de réponse complémentaire sur la question du disease mongering.

Objectifs

Tous ces enjeux soulignent la nécessité de connaître la fréquence et la sévérité de la thrombose veineuse superficielle en soins primaires, afin de pouvoir adapter les données actuelles de la science aux pratiques de prise en charge dans ce contexte.

Ce travail avait pour objectif d'étudier l'épidémiologie de la thrombose veineuse superficielle en soins primaires, en mettant en place sur le territoire stéphanois un réseau de recherche collaboratif entre médecins généralistes et médecins vasculaires, structures ambulatoires et hospitalières.

Epidémiologie de la TVS

1. Rationnel

De grandes études, parues en 2009 et 2010, ont transformé la prise en charge des TVS.

Les études POST et OPTIMEV, deux cohortes prospectives françaises, ont suivi respectivement 844 et 788 patients ayant une TVS. Leurs résultats concordent en tous points. Outre la description du profil type du patient ayant une TVS (femme, âgée de 60 ans, en surpoids et ayant des varices), ils ont mesuré le taux conséquent de TVP et EP concomitantes (25 à 29%), le taux de complications à 3 mois (3 à 10,2%), et les facteurs de risques pour chacun de ces événements (Tableau 4). Ces résultats soulignent la nécessité, devant toute suspicion clinique de TVS, de rechercher des symptômes d'embolie pulmonaire et de réaliser une échographie systématique.^{31,32}

	POST (n=844)	OPTIMEV (n=788)
Age (années), médiane (IIQ)	65 (50-74)	65 (51-75)
Femmes, n (%)	548 (64,9)	505 (64,1)
BMI > 30kg/m ² , n (%)	242 (28,8)	127 (16,1)
Facteurs de risque		
Varices, n (%)	690 (81,8)	511 (65,3)
Antécédents de TVS, n (%)	285 (34,2)	-
Antécédents de TVP ou EP, n (%)	180 (21,9)	313 (40,0)
Contraception orale / traitement hormonal substitutif, n (%)	65 (7,8)	45 (5,7)
Insuffisance cardiaque ou pulmonaire chronique, n (%)	51 (6,1)	30 (3,8)
Cancer actif, n (%)	50 (6,0)	65 (8,3)
Pathologie autoimmune, n (%)	19 (2,3)	
Hospitalisation en cours, n (%)	79 (9,4)	125 (15,9)
Intervalle entre début des symptômes et diagnostic, médiane (IIQ)	6 (3-11)	-
TVP concomitante, n (%)	198 (23,5)	227 (28,8)
Proximale, n (%)	82 (9,7)	99 (12,6)
Distale, n (%)	114 (13,5)	128 (16,2)
EP concomitante, n (%)	33 (3,9)	54 (6,9)
TVS isolée suivie 3 mois, n (%)	586 -	499 -
Complications à 3 mois		
TVP, n (%)	58 (10,2)	15 (3,0)
Proximale, n (%)	15 (2,8)	3 (0,6)
Distale, n (%)	7 (1,3)	-
EP, n (%)	8 (1,5)	-
Récidive de TVS, n (%)	3 (0,5)	3 (0,6)
Extension de TVS, n (%)	10 (1,9)	9 (1,8)
Décès	18 (3,3)	-
	2 (0,3)	6 (1,2)

Tableau 4. Résultats des études POST et OPTIMEV

Sur le plan thérapeutique, l'étude CALISTO a été la première à mettre en évidence l'efficacité d'un traitement de la TVS sans effet rebond suite à l'arrêt de ce traitement. Cet essai contrôlé randomisé en double aveugle a comparé contre placebo l'administration quotidienne de fondaparinux 2,5mg pendant 45 jours, et suivi les patients pendant 77 jours. Ses résultats sont présentés dans le tableau 5.

	Fondaparinux	Placebo	RR (IC à 95%)	p
Efficacité				
Critère composite	13 (0,9)	88 (5,9)	0,15 (0,08-0,26)	< 0,001
Décès	2 (0,1)	1 (0,1)	1,99 (0,18-21,87)	1
EP	0 (0,0)	5 (0,3)	-	0,031
TVP	3 (0,2)	18 (1,2)	0,17 (0,05-0,56)	< 0,001
Extension de TVS	4 (0,3)	51 (3,4)	0,08 (0,03-0,22)	< 0,001
Récidive de TVS	5 (0,2)	24 (1,6)	0,21 (0,08-0,54)	< 0,001
Tolérance				
Hémorragies majeures	1 (0,1)	1 (0,1)	-	-
Toutes hémorragies	15 (1)	14 (0,9)	-	-

Tableau 5. Résultats de l'étude CALISTO

Pour diffuser ces nouvelles données et leurs conséquences pratiques, en particulier en soins primaires, nous avons participé à la rédaction de plusieurs articles de mise au point.

Deux articles, parus dans *Thrombosis Research* (Annexe 1)¹⁵² et *Best Practice & Research Clinical Haematology* (Annexe 2)¹⁵³, reprennent en détails les résultats de chaque étude et formulent six propositions de recommandations :

1. Une échographie en compression complète des membres inférieurs doit être réalisée pour confirmer la TVS et pour rechercher une TVP concomitante. Parallèlement, des signes cliniques d'EP doivent systématiquement être recherchés, et des examens être réalisés le cas échéant.
2. En l'absence de contre-indication, et si le coût du traitement est acceptable, un traitement par fondaparinux 2,5mg sous-cutané 1 fois par jour doit être prescrit chez les patients ayant une TVS isolée symptomatique mesurant au moins 5 cm de long à l'échographie.
3. Le fondaparinux doit être préféré aux traitements symptomatiques ; comme pour tout anticoagulant, son association avec les AINS doit être évitée.
4. L'autoinjection doit être encouragée et enseignée
5. Il n'est pas nécessaire de répéter systématiquement une échographie de suivi en l'absence d'aggravation clinique ou d'apparition de nouveaux symptômes. Dans Calisto, le bénéfice du fondaparinux était démontré sans la répétition de cet examen
6. En cas d'extension du thrombus à la jonction saphéno-fémorale (distance entre la tête du thrombus et la jonction inférieure ou égale à 3 cm), des anticoagulants à dose thérapeutique ou une ligature saphéno-fémorale doivent être envisagés en fonction des pratiques habituelles du pays d'exercice.

La parution de l'article de Best Practice & Research Clinical Haematology a donné lieu à une communication orale lors de l'édition 2012 du Collège National des Généralistes Enseignants (Annexe 3).

Deux autres articles, en langue française, sont parus dans la Revue du Praticien (Annexe 4)¹⁵⁴ et la Revue de Médecine Interne (Annexe 5)¹⁵⁵. Ils proposent pour leur part une vision plus synthétique des études récentes, insistent sur les nouvelles données de sévérité potentielle de la TVS, ainsi que sur les recommandations énoncées ci-dessus. Un algorithme y retrace les grandes lignes de la prise en charge du patient (Figure 8).

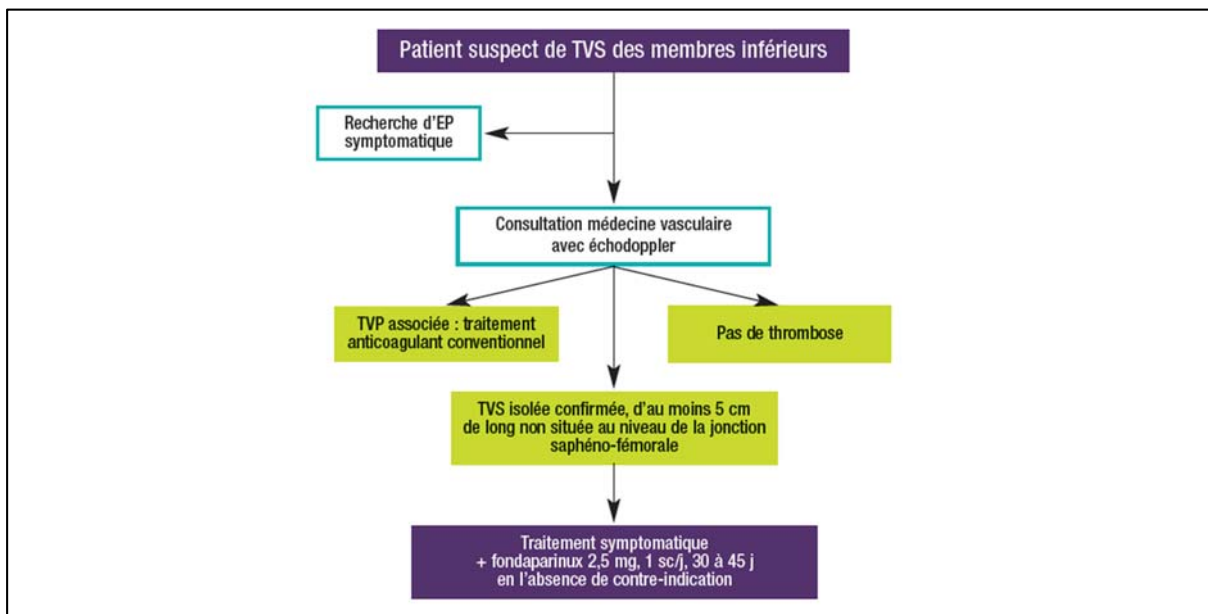


Figure 8. Algorithme de prise en charge des suspicions de TVS des membres inférieurs.

Alors que des perspectives thérapeutiques s'ouvrent avec l'étude Calisto, ce sont bien les données sur la sévérité potentielle de la TVS qui justifient la mise en place d'un tel traitement. Les quatre mises au point rédigées au début de ce travail de thèse soulignent toutes l'absence de données épidémiologiques disponibles en soins primaires.

2. Objectif

L'objectif principal de l'étude STEPH était de mesurer la prévalence annuelle des TVS symptomatiques des membres inférieurs en soins primaires.

Son objectif secondaire était d'évaluer le taux de TVS associées à une thrombose veineuse profonde et/ou une embolie pulmonaire concomitantes.

3. Méthode

Une étude descriptive multicentrique a été réalisée auprès de la population de la région stéphanoise. La méthode s'est inspirée de l'étude ayant évalué la prévalence annuelle de la TVP et de l'EP.¹⁵⁶ Pendant 1 an, tout patient adulte se présentant chez un médecin investigateur et ayant une suspicion de TVS a été inclus.

La zone géographique de l'étude a été définie par le regroupement de 10 cantons autour de Saint-Etienne, en tenant compte des axes routiers et des déplacements sanitaires habituels répertoriés par l'Agence Régionale de Santé¹⁵⁷. Selon l'INSEE, cette zone rassemble 265 687 habitants adultes, effectif estimé nécessaire pour mesurer avec une puissance statistique suffisante la prévalence annuelle de la TVS.

Pour maximiser l'exhaustivité du recrutement, les patients ont été inclus à deux niveaux, par les médecins généralistes et par les médecins vasculaires.

Les 248 médecins généralistes exerçant dans la zone d'étude ont été contactés pour participer à l'étude. Leur recrutement s'est fait lors des réunions de choix de gardes de chaque secteur et lors de réunions de formation continue, ainsi que par courriers, mails et téléphone. Les médecins généralistes investigateurs se sont engagés à adresser à un médecin vasculaire systématiquement tout patient présentant une suspicion de TVS, afin que soit réalisé un échodoppler à la recherche d'une TVS, TVP ou EP. 117 médecins généralistes ont signé un engagement dans l'étude.

Les 28 médecins vasculaires de la zone ont été contactés via l'Association Régionale de Médecine Vasculaire Rhône-Alpes et lors des réunions de formation continue. Tous ont signé un engagement dans l'étude.

Les données ont été recueillies sur un e-CRF fourni par la société CleanWeb® permettant leur datamanagement. Grâce au Pr Bernard Tardy, j'ai pu occuper un poste de praticien attaché au Centre d'Investigation Clinique pour travailler à temps plein au suivi de l'étude STEPH (mai-octobre 2015).

Un comité d'adjudication des évènements a été mis en place, constitué par 3 médecins indépendants. Chaque évènement de type TVS, TVP ou EP lui a été soumis.

La prévalence annuelle de la TVS a été obtenue en divisant le nombre de cas recueillis par la population totale résidant dans la zone d'étude. Pour permettre des comparaisons ultérieures, un ajustement a été réalisé sur la population standard de l'OMS.

4. Résultats

Entre le 14 Novembre 2011 et le 13 Novembre 2012, 171 patients ont eu un diagnostic de TVS. Leurs caractéristiques sont décrites dans le tableau 6.

	STEPH (n=171)
Age (années), médiane (IIQ)	68 (56-79)
Femmes, n (%)	111 (64,9)
BMI > 30kg/m ² , n (%)	37 (25,3)
Facteurs de risque	
Varices, n (%)	130 (82,8)
Antécédents de TVS, n (%)	51 (32,1)
Antécédents de TVP, n (%)	45 (27,3)
Antécédents d'EP, n (%)	20 (12,4)
Contraception orale / traitement hormonal substitutif, n (%)	5 (4,7)
Cancer actif, n (%)	13 (8,0)
Pathologie autoimmune, n (%)	7 (4,3)
Hospitalisation en cours, n (%)	11 (6,7)
Intervalle entre début des symptômes et diagnostic, médiane (IIQ)	6 (4-11)

Tableau 6. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude STEPH

La prévalence annuelle correspondante était de 0,64 ‰ [0,55-0,74]. Cette prévalence était plus élevée chez les femmes et augmentait avec l'âge (Figure 9).

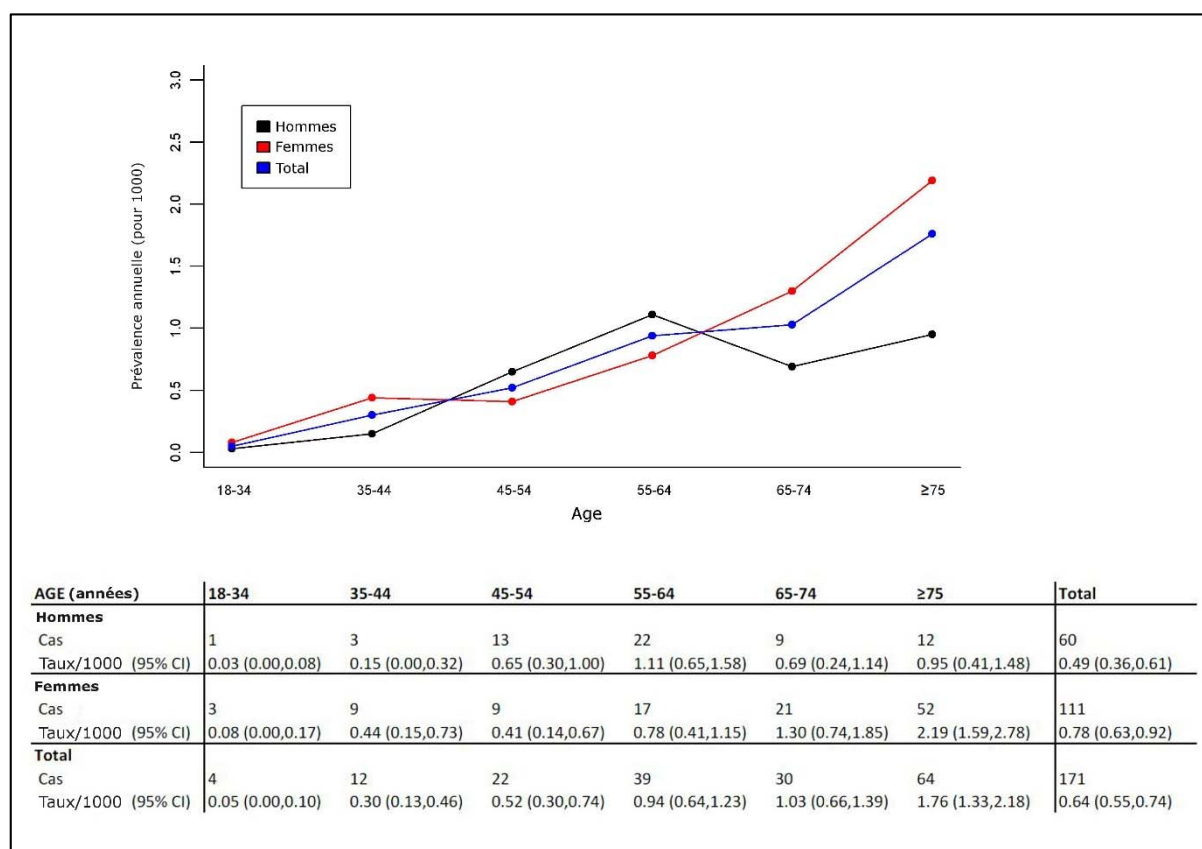


Figure 9. Prévalence annuelle selon l'âge et le sexe

La fréquence des TVP concomitantes était de 24,6% [18,3-31,7] et celle des EP de 4,7% [2,0-9,0].

5. Discussion

En soins primaires, la TVS s'avère être deux fois moins fréquente que la TVP et aussi fréquente que l'EP, la prévalence de ces dernières ayant été évaluée avec la même méthode à 1,24‰ et 0,6‰ respectivement.¹⁵⁶ Ces résultats contredisent l'étude FAST, qui faisait jusqu'alors référence et estimait la TVS deux fois plus fréquente que la TVP. La méthode de l'étude FAST, basée sur le recueil déclaratif non documenté des événements survenus au cours de l'année écoulée, l'a rendue probablement plus sujette aux biais.¹²

La méthode de l'étude STEPH apporte plusieurs garanties contre le risque de surestimation : les cas recensés étaient tous symptomatiques, et tous les événements (GVS, TVP et EP) ont été documentés et validés par un comité d'adjudication indépendant.

Des mesures ont aussi été prises pour limiter le risque de sous-estimation. Le processus d'inclusion était croisé, entre médecins généralistes et médecins vasculaires. La réalisation d'échodoppler systématique a été recommandée auprès de tous les médecins de la zone. La motivation des

investigateurs a été renforcée par la notoriété de l'équipe de recherche locale, la parution d'un article dans le journal local, l'envoi régulier de newsletters, et le contrôle par requêtes sur le système d'information hospitalier. Il reste cependant possible des TVS peu symptomatiques n'aient pas entraîné de consultation, et n'aient donc pu être inclus.

Certains médecins généralistes n'ont pas signé d'engagement dans l'étude. Deux arguments viennent tempérer le biais potentiel induit. D'une part, les patients adressés par ces médecins avaient les mêmes caractéristiques que les patients adressés par les médecins généralistes engagés dans l'étude. D'autre part, la différence de taux d'inclusion entre les médecins engagés et non engagés correspond à 26 TVS qui auraient échappé à l'inclusion, soit une prévalence annuelle de 0,74‰ [0,40-0,84], chiffre finalement assez proche du résultat de notre étude.

Les résultats de l'étude STEPH semblent d'autant fiables qu'ils se rapprochent d'une étude américaine d'envergure réalisée en 1973, retrouvant une prévalence de la TVS inférieure à celle de la TVP⁸, et qu'ils ont été confirmés par une autre étude française plus récente.¹⁵⁸

Le critère secondaire de l'étude STEPH diffère aussi de ce qui était attendu. Si les patients inclus sont bien des patients de soins primaires (plus de 90% ont consulté initialement un médecin généraliste), leurs caractéristiques ainsi que le taux de TVP et EP concomitantes sont semblables à ceux des études POST et OPTIMEV. Ce résultat confirme donc la sévérité potentielle de la TVS, y compris en soins primaires.

6. Valorisation

L'étude STEPH a donné lieu à une publication dans le Journal of Thrombosis and Haemostasis (Annexe 6)¹⁵⁹, ainsi qu'une présentation orale au congrès 2013 de la Société Française de Médecine Vasculaire, où elle a obtenu le prix de la meilleure communication orale (Annexe 7)¹⁶⁰ et une communication affichée au congrès 2013 de l'ISTH (Annexe 8).¹⁶¹

Variation saisonnière

1. Rationnel

Lors de la réalisation de l'étude STEPH, le suivi de la courbe d'inclusion a permis de veiller à la motivation constante des investigateurs. L'interprétation de cette courbe nécessite cependant de savoir si la prévalence de la TVS est sujette à des variations saisonnières.

D'autres enjeux tiennent aussi à la connaissance de la variation saisonnière d'une pathologie. Elle peut permettre d'inciter les professionnels à la vigilance lors des périodes de pics, et à discuter des diagnostics différentiels lors des périodes de creux. Si elle est conséquente, une variation saisonnière peut entraîner des ajustements dans l'affectation de moyens matériels voire humains. L'étude de l'évolution saisonnière apporte aussi des éléments pour comprendre les phénomènes physiopathologiques sous-jacents. Enfin, pour la recherche, la connaissance d'une variation saisonnière permet d'évaluer le potentiel de recrutement d'une étude et de déterminer ainsi la période optimale d'inclusion.

Si le sujet est particulièrement débattu pour la maladie veineuse thromboembolique¹⁶²⁻¹⁶⁸, nous n'avons retrouvé qu'une seule étude sur le sujet pour la TVS.¹⁹ Contrairement aux TVP et EP, dont la prévalence paraît plus élevée l'hiver, cette étude suggère un pic de fréquence de la TVS au cours de l'été. Une explication possible pourrait tenir à la forte prévalence des varices dans les TVS, celle-ci ayant une symptomatologie plus bruyante pendant l'été.

L'étude disponible sur la TVS présente cependant des limites méthodologiques. Il s'agit d'un travail monocentrique, réalisé dans un service d'urgences, et la variation y a été mesurée en nombre absolu de cas, sans dénominateur.

Ces limites nous ont poussés à évaluer le rythme des inclusions dans l'étude STEPH. Ce travail a constitué la thèse d'exercice de Déborah Peycelon, soutenue en 2013 (Annexe 9). Ses résultats relèvent que dans l'étude STEPH, 41 (23%) TVS ont été diagnostiquées en hiver, 51 (29%) au printemps, 36 (21%) en été et 47 (27%) en automne, sans que ces différences soient statistiquement significatives. L'absence de variation saisonnière a aussi été constatée sur une analyse mensuelle, et sur les TVS avec TVP et/ou EP concomitantes.

Nous avons voulu poursuivre ce travail sur les données de l'étude STEPH, en l'élargissant aux données d'autres études sur la TVS, pour évaluer secondairement si le plan expérimental pouvait interférer avec le résultat.

2. Objectif

L'objectif de cette étude était de rechercher une variation saisonnière de la fréquence des TVS sur plusieurs études d'envergures utilisant des méthodes variées.

3. Méthode

Une analyse post-hoc a été réalisée sur les données individuelles de trois grandes études françaises.

L'étude STENOX est un essai contrôlé randomisé national comparant quatre bras de traitement pendant 8 à 12 jours : HBPM 4000UI, HBPM 150 UI/kg, AINS 20mg, et placebo. 427 patients y ont été inclus entre avril 1996 et avril 1997 puis entre septembre 1997 et décembre 1998. L'étude POST est une cohorte prospective nationale, dont l'objectif était d'évaluer l'incidence des complications thromboemboliques à 3 mois. 844 patients y ont été inclus entre mars 2005 et octobre 2006. L'étude STEPH, décrite plus haut, a inclus 171 patients pendant 1 an.

Le recrutement des patients s'est fait en soins primaires pour l'étude STEPH, et en soins secondaires/tertiaires pour les études STENOX et POST. Seule l'étude STEPH visait un recrutement exhaustif, à l'échelle d'un territoire.

Dans les trois études, tous les cas ont été confirmés par échodoppler et validés par un comité d'adjudication.

Notre analyse post-hoc a calculé au sein de chaque étude la fréquence des TVS au cours de chaque saison. Cette fréquence a été comparée à une fréquence théorique de 25%. Le Peak-to-Low Ratio (PLR) a été calculé pour chaque étude selon un modèle géométrique.^{169,170}

4. Résultats

Les caractéristiques des cas inclus dans chaque étude sont présentées dans le tableau 7.

	STENOX	POST	STEPH	Total
SVT, n (%)	419 (100.0)	805 (100.0)	171 (100.0)	1395 (100.0)
Women, n (%)	265 (63.2)	521 (64.7)	111 (64.9)	897 (64.3)
Age (median), (IQR)	65 (53-73)	65 (50-74)	68 (56-79)	65 (52-74)
BMI >30 kg/m ² , n (%)	89 (21.2)	230 (28.7)	37 (25.3)	356 (26.0)
Personal history of thromboembolism, n (%)	61 (14.6)	172 (22.0)	33 (24.3)	266 (19.9)
SVT at or above knee, n (%)	-	242 (46.3)	57 (33.3)	299 (48.8)
Associated DVT and/or PE, n (%)	-	204 (25.3)	45 (26.3)	249 (25.5)

Tableau 7. Caractéristiques des patients inclus

Le time-to-peak était le 11 février pour l'étude STENOX, le 13 août pour l'étude POST et le 24 mars pour l'étude STEPH. Dans les trois études, le graphe suggère une fréquence plus faible en été (Figure 10).

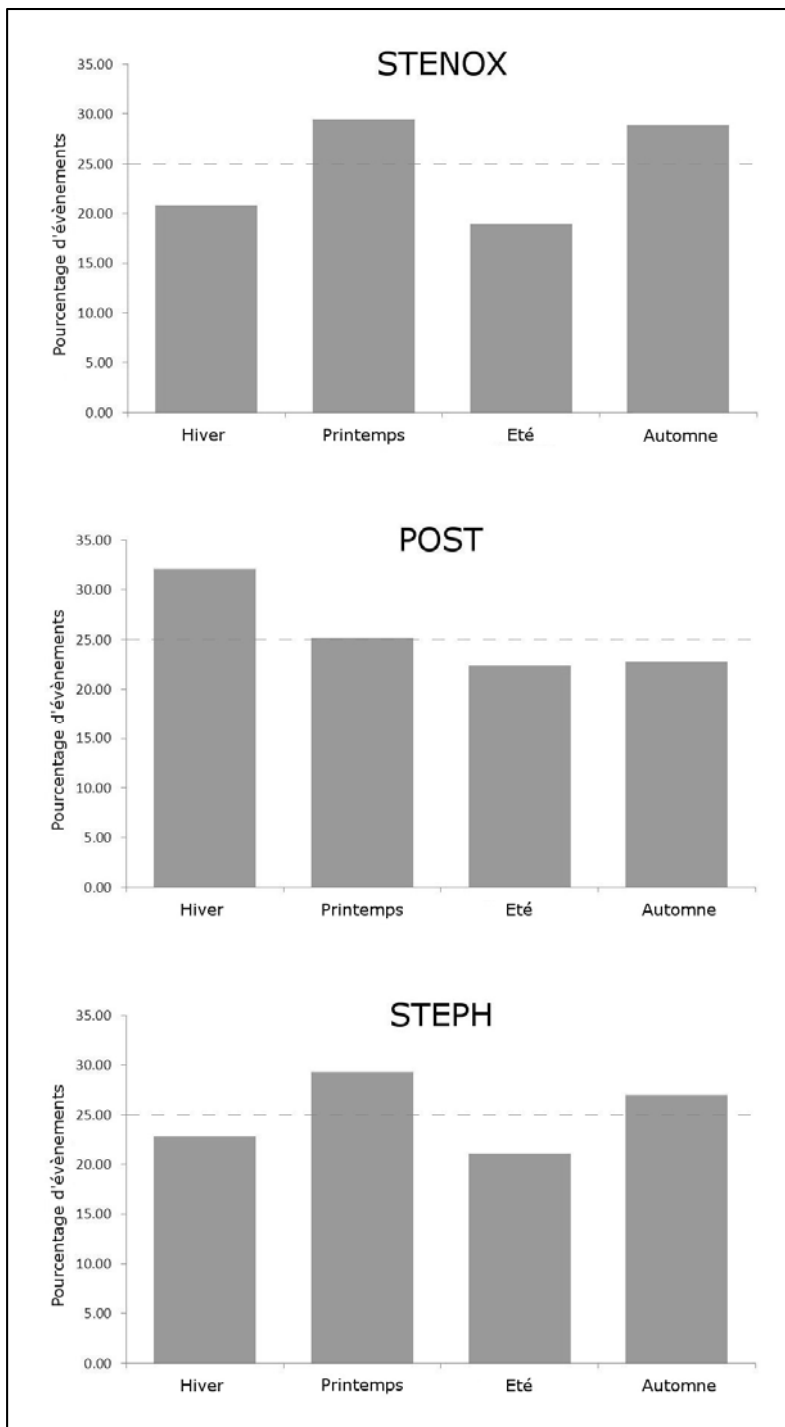


Figure 10. Fréquence saisonnière de la TVS dans chaque étude

Seule l'étude POST montre une différence significative par rapport à une fréquence théorique de 25% par saison ($p = 0,536$ dans STENOX, $0,044$ dans POST, et $0,412$ dans STEPH). La différence la plus forte était observée l'été pour STENOX ($-6,1\%$ $[-11,7 - -0,5]$), l'hiver pour POST ($7,1\%$ $[+2,7 - +11,5]$) et au printemps pour STEPH ($4,2\%$ $[-5,2 - +13,7]$).

Les PLR étaient de 1,14[1-1,72] pour l'étude STENOX, 1,01[1-1,29] pour l'étude POST et 1,16[1-1,78] pour l'étude STEPH.

5. Discussion

Une variation saisonnière significative a été retrouvée dans une seule étude sur les trois, mais son PLR n'était pas significatif. Le type de variation était différent pour chaque étude et leurs PLR étaient tous inférieurs à 1,2.

Ce travail remet en question l'idée d'une variation saisonnière de la fréquence des TVS. Son analyse a plus de puissance que la seule étude disponible. L'étude de Kakkos et al. portait en effet sur 123 patients et deux cycles saisonniers, quand ce travail a pu analyser 171 à 805 patients selon les études, sur un total de 4,75 cycles saisonniers.

Les études analysées utilisent des méthodes variées. Les caractéristiques des patients inclus sont cependant similaires, laissant penser qu'aucune n'est pas entachée par un biais de sélection particulier par rapport aux autres. La diversité des méthodes d'études permet de discuter les résultats. Les études STENOX et POST, en incluant les patients consécutivement sans viser l'exhaustivité, ont pu être affectées par des facteurs confondants, tels que les newsletters ou les réunions d'investigateurs. De plus, l'étude STENOX n'a inclus que des TVS isolées, avec beaucoup de critères d'exclusions, du fait de son intervention. L'étude STEPH, elle, présente l'effectif le plus faible mais a été construite pour viser le recueil le plus exhaustif possible. Au total, ces trois études qui offrent des regards différents et complémentaires sur la TVS, ne retrouvent pas de variation saisonnière.

En pratique, ces résultats suggèrent que si une variation existe, elle paraît être de faible envergure, sans conséquence sur la pratique et la recherche.

6. Valorisation

Cette étude post-hoc a été soumise à la revue Thrombosis Research, en écho à la publication de Kakkos et al, où elle est acceptée sous réserves de modifications (Annexe 10).

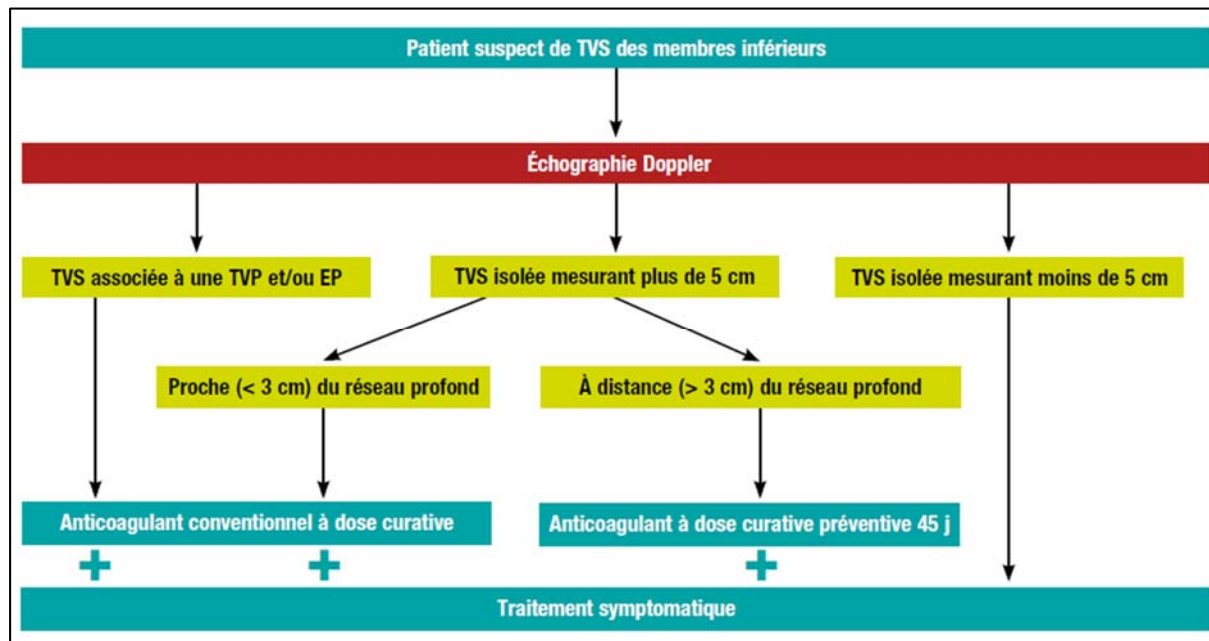
Thrombose et médecine générale

1. TVS et médecine générale

Ce travail épidémiologique en soins primaires a permis d'actualiser les mises au point sur la TVS.

Un état des lieux a été publié dans le Journal of Thrombosis and Haemostasis, proposant de nouvelles pistes de recherche, axées notamment sur le domaine thérapeutique : quel traitement proposer aux patients dont le profil ne correspond pas aux patients de l'étude CALISTO ? Faut-il augmenter les doses ou la durée d'anticoagulation pour les patients ayant des antécédents thromboemboliques récents ou un cancer actif ? Le traitement curatif ou la ligature, actuellement conseillés pour les patients ayant une TVS étendue à la jonction saphéno-fémorale, est-il vraiment valable ? Faut-il diminuer la dose et/ou la durée de traitement chez les patients à risque hémorragique élevé ? Les patients ayant une TVS mesurant moins de 5 cm nécessitent-ils vraiment un anticoagulant ? Quel anticoagulant proposer chez les femmes enceintes ? Une association anticoagulant/AINS peut-elle apporter un bénéfice supplémentaire malgré le sur-risque hémorragique ? Faut-il modifier les stratégies de thromboprophylaxie pour les patients ayant des antécédents de TVS associés à des facteurs de risques supplémentaires ? (Annexe 11)¹⁷¹

Un article publié dans la revue du praticien a permis de mettre à jour les données épidémiologiques, et d'attirer l'attention sur le fait que la sévérité potentielle des suspicions de TVS est la même en soins primaires qu'en soins secondaires. Le nouvel algorithme de prise en charge proposé est présenté en figure 11 (Annexe 12).¹⁷²



Un parcours de formation médicale continue en ligne a aussi été créé, à l'attention des médecins généralistes. Ce parcours rassemble un corpus théorique, des fiches de synthèse sur les héparines et la prise en charge des TVS, des fiches patients sur la TVS et sur l'autoinjection, un support d'évaluation de sa pratique médicale, des cas cliniques, QCM, et questions à réponses courtes, ainsi qu'un test de concordance de script. Un panel de 41 chefs de clinique en médecine générale, 20 médecins généralistes et 18 médecins vasculaires ont participé à l'élaboration de la grille d'évaluation de ce test de concordance de script (Annexe 13).

Enfin, une enquête de pratiques a été réalisée auprès de 88 médecins généralistes de Saône et Loire. Dans cette étude, qui a constitué la thèse de Cédric Cartal, les médecins étaient appelés à décrire la prise en charge de leur dernier patient ayant présenté une TVS. Trente-six médecins (40,9%) ont déclaré avoir recherché une EP associée. Quarante-deux médecins (93,2%) ont réalisé un échodoppler, 12 (13,6%) ont réalisé un bilan étiologique, 64 (72,7%) ont prescrit un anticoagulant dont 15 (17%) à dose préventive et 49 (55,7%) à dose curative. Enfin 49 médecins (55,7%) ont demandé un échodoppler de contrôle. Ces données semblent montrer une adaptation des pratiques diagnostiques avec la généralisation de la demande d'échodoppler, mais mettent en évidence des pratiques thérapeutiques toujours potentiellement délétères. Cet article a été accepté dans le Journal des Maladies Vasculaires (Annexe 14).¹⁷³

2. Anticoagulants et médecine générale

Ce travail en soins primaire a permis de s'intéresser aux nombreux autres enjeux que soulève la thrombose pour le médecin généraliste.

Les perspectives thérapeutiques apportées par Calisto m'ont permis de participer à la rédaction d'une mise au point dans la revue Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology sur le fondaparinux, molécule encore peu présente en médecine générale (Annexe 15).¹⁷⁴

Cet article conclue en estimant que l'avenir du fondaparinux est sans doute lié à l'avenir des anticoagulants oraux directs, récemment arrivés sur le marché. Ces derniers présentent aussi des enjeux particuliers pour le médecin généraliste. Les questions posées par les anticoagulants oraux directs ne se limitent pas à la connaissance des données d'efficacité et de sécurité apportées par les études. De nouveaux réflexes sont à acquérir pour la pratique, comme de se référer aux scores, d'identifier les profils de patients à risque d'interaction, de savoir comment suivre un patient sous AOD, de pouvoir réévaluer la pertinence d'un traitement anticoagulant instauré par un autre médecin, et de savoir effectuer un relais entre anticoagulants oraux. Parallèlement, la pharmacovigilance et les outils de décision partagée sont des éléments importants qui peuvent aider le médecin dans sa pratique quotidienne.

Après avoir proposé dans la Revue du Praticien Médecine Générale une mise au point sur l'utilisation des anticoagulants oraux directs dans l'embolie pulmonaire (Annexe 16)¹⁷⁵, nous avons réalisé dans la Presse Médicale un état des lieux plus large sur les anticoagulants oraux directs en médecine générale (Annexe 17).¹⁷⁶

Conclusion et perspectives

En conclusion, ce travail confirme la sévérité potentielle de la TVS y compris chez les patients consultant en soins primaires. Les médecins généralistes ont un rôle spécifique à jouer pour une prise en charge optimale des patients. Si l'instauration du traitement anticoagulant n'est pas toujours de leur ressort, leur mission de suivi et les enjeux liés aux nouveaux anticoagulants les concernent pleinement et justifient le développement d'une recherche en soins primaires sur leurs préoccupations dans ce domaine.

Ce travail a permis la mise en place sur la région stéphanoise d'un réseau de recherche en soins primaires coordonné avec la recherche en soins secondaires/tertiaires, en lien avec le Centre d'Investigation Clinique du CHU de Saint-Etienne pour les ressources en recherche clinique, et avec le Groupe de Recherche sur la Thrombose (GRT) pour l'expertise sur le domaine de la thrombose. Ce réseau travaille actuellement sur la prise en charge avant échodoppler des suspicions de TVP, au travers de l'étude GUSTAVE, étude qui fait l'objet de l'année recherche de Sébastien Bruel.

Les acquis méthodologiques issus de l'étude STEPH m'ont aussi permis de participer à la mise en place d'une étude de cohorte descriptive nationale sur les anticoagulants en médecine générale, l'étude CACAO. Cette étude a pour objectif de décrire les patients sous anticoagulants oraux en médecine générale et de décrire sur un an les événements thrombotiques et hémorragiques éventuels, en fonction de l'anticoagulant prescrit. Cette étude est en cours, et les 463 médecins généralistes qui y participent ont inclus 7154 patients.

Références

1. Kitchens CS. How I treat superficial venous thrombosis. *Blood* 2011;117:39-44.
2. Caggiati A, Bergan JJ, Gloviczki P, Jantet G, Wendell-Smith CP, Partsch H. Nomenclature of the veins of the lower limbs: an international interdisciplinary consensus statement. *J Vasc Surg* 2002;36:416-22.
3. Lovic S, Delic J, Ljuca F, et al. Frequency of superficial and deep vein thrombosis in patients with variations of superficial veins of lower extremities. *Med Arh* 2012;66:16-8.
4. Cosmi B. Management of superficial vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2015;
5. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 2007;110:1723-9.
6. Jeanneret C, Baldi T, Jenelten R. La thrombophlébite superficielle: une vue d'ensemble. *Forum Med Suisse* 2006;190-5.
7. Laroche JP, Galanaud J, Labau D, et al. Mondor's disease: what's new since 1939? *Thromb Res* 2012;130 Suppl 1:S56-8.
8. Coon WW, Willis PW 3rd, Keller JB. Venous thromboembolism and other venous disease in the Tecumseh community health study. *Circulation* 1973;48:839-46.
9. DeWeese M. Nonoperative treatment of acute superficial thrombophlebitis and deep femoral venous thrombosis. In: *Current therapy in vascular surgery*. 2^e éd. Philadelphia: B. C. Decker: Ernst CB, Stanley JC, 1991:952-60.
10. Cesarone MR, Belcaro G, Agus G, et al. Management of Superficial Vein Thrombosis and Thrombophlebitis: Status and Expert Opinion Document. *Angiology* 2007;58:7S - 14S.
11. Desbiez M. Prise en charge en 2010 de la thrombose veineuse superficielle des membres inférieurs en médecine générale. Thèse d'exercice. : Université de Lyon, 2010.
12. Di Minno G, Mannucci PM, Tufano A, et al. The first ambulatory screening on thromboembolism: a multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2005;3:1459-66.
13. Blumenberg RM, Barton E, Gelfand ML, Skudder P, Brennan J. Occult deep venous thrombosis complicating superficial thrombophlebitis. *J Vasc Surg* 1998;27:338-43.
14. Frezzato M, Tosetto A, Rodeghiero F. Validated questionnaire for the identification of previous personal or familial venous thromboembolism. *Am J Epidemiol* 1996;143:1257-65.
15. Taioli E, Martinelli I, Rossi V, Crosti F, Mannucci PM. Re: « Validated questionnaire for the identification of previous personal or familial venous thromboembolism ». *Am J Epidemiol* 1998;147:605-6.
16. James KV, Lohr JM, Deshmukh RM, Cranley JJ. Venous thrombotic complications of pregnancy. *Cardiovasc Surg* 1996;4:777-82.

17. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, et al. Superficial vein thrombosis: incidence in association with pregnancy and prevalence of thrombophilic defects. *Thromb Haemost* 1998;79:741-2.
18. Belcaro G, Cesarone MR, Rohdewald P, et al. Prevention of venous thrombosis and thrombophlebitis in long-haul flights with Pycnogenol®. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 2004;10:373-7.
19. Kakkos SK, Lampropoulos G, Papadoulas S, Ntouvas I, Tsolakis I. Seasonal variation in the incidence of superficial venous thrombophlebitis. *Thromb Res* 2010;126:98-102.
20. Samama MM, Dahl OE, Quinlan DJ, Mismetti P, Rosencher N. Quantification of risk factors for venous thromboembolism: a preliminary study for the development of a risk assessment tool. *Haematologica* 2003;88:1410-21.
21. Belcaro G, Nicolaides AN, Errichi BM, et al. Superficial thrombophlebitis of the legs: a randomized, controlled, follow-up study. *Angiology* 1999;50:523-9.
22. Decousus H, Epinat M, Guillot K, Quenet S, Boissier C, Tardy B. Superficial vein thrombosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:393-7.
23. De Maeseneer MGR. Superficial thrombophlebitis of the lower limb: practical recommendations for diagnosis and treatment. *Acta Chir Belg* 2005;105:145-7.
24. de Moerloose P, Wutschert R, Heinzmann M, Perneger T, Reber G, Bounameaux H. Superficial vein thrombosis of lower limbs: influence of factor V Leiden, factor II G20210A and overweight. *Thromb Haemost* 1998;80:239-41.
25. Kalodiki E, Stvrtinova V, Allegra C, et al. Superficial vein thrombosis: a consensus statement. *Int Angiol* 2012;31:203-16.
26. Legnani C, Cini M, Cosmi B, Filippini M, Favaretto E, Palareti G. Inherited and acquired thrombophilic alterations in patients with superficial vein thrombosis of lower limbs. *Thromb Haemost* 2014;111:1194-6.
27. Nasr H, Scriven JM. Superficial thrombophlebitis (superficial venous thrombosis). *BMJ* 2015;350:h2039.
28. Bergqvist D, Jaroszewski H. Deep vein thrombosis in patients with superficial thrombophlebitis of the leg. *British Medical Journal (Clinical research ed)* 1986;292:658.
29. Binder B, Lackner HK, Salmhofer W, Kroemer S, Custovic J, Hofmann-Wellenhof R. Association between superficial vein thrombosis and deep vein thrombosis of the lower extremities. *Arch Dermatol* 2009;145:753-7.
30. Bounameaux H, Reber-Wasem MA. Superficial thrombophlebitis and deep vein thrombosis. A controversial association. *Arch Intern Med* 1997;157:1822-4.
31. Decousus H, Quéré I, Presles E, et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med* 2010;152:218-24.
32. Galanaud J-P, Genty C, Sevestre M-A, et al. Predictive factors for concurrent deep-vein thrombosis and symptomatic venous thromboembolic recurrence in case of superficial venous thrombosis. The OPTIMEV study. *Thromb Haemost* 2011;105:31-9.

33. Gillet JL, Allaert FA, Perrin M. Thromboses veineuses superficielles des veines non variqueuses des membres inférieurs. *J Mal Vasc* 2004;29:263-72.
34. Gorty S, Patton-Adkins J, DaLanno M, Starr J, Dean S, Satiani B. Superficial venous thrombosis of the lower extremities: analysis of risk factors, and recurrence and role of anticoagulation. *Vasc Med* 2004;9:1-6.
35. Hirmerova J, Seidlerova J, Subrt I. Deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism concurrent with superficial vein thrombosis of the legs: cross-sectional single center study of prevalence and risk factors. *Int Angiol* 2013;32:410-6.
36. Jerkic Z, Karic A, Karic A. Clinically silent deep vein thrombosis in patients with superficial thrombophlebitis and varicose veins at legs. *Med Arh* 2009;63:284-7.
37. Leon L, Giannoukas AD, Dodd D, Chan P, Labropoulos N. Clinical significance of superficial vein thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:10-7.
38. Marchiori A, Mosena L, Prandoni P. Superficial vein thrombosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:737-43.
39. Skillman JJ, Kent KC, Porter DH, Kim D. Simultaneous occurrence of superficial and deep thrombophlebitis in the lower extremity. *J Vasc Surg* 1990;11:818-23; discussion 823-4.
40. Sobreira ML, Maffei FHDA, Yoshida WB, et al. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in superficial thrombophlebitis of the lower limbs: prospective study of 60 cases. *Int Angiol* 2009;28:400-8.
41. Verlato F, Zucchetta P, Prandoni P, et al. An unexpectedly high rate of pulmonary embolism in patients with superficial thrombophlebitis of the thigh. *J Vasc Surg* 1999;30:1113-5.
42. Hill SL, Hancock DH, Webb TL. Thrombophlebitis of the great saphenous vein – recommendations for treatment. *Phlebology* 2008;23:35-9.
43. Quéré I, Leizorovicz A, Galanaud J-P, et al. Superficial venous thrombosis and compression ultrasound imaging. *J Vasc Surg* 2012;56:1032-8.e1.
44. Belcaro G, Cesarone MR, Dugall M, et al. Topical formulation of heparin is effective in reducing the symptoms of superficial venous thrombosis: a monocenter, observer-blind, placebo-controlled randomized study. *Panminerva Med* 2011;53:3-11.
45. Spirkoska A, Jezovnik MK, Poredos P. Time Course and the Recanalization Rate of Superficial Vein Thrombosis Treated With Low-Molecular-Weight Heparin. *Angiology* 2014;
46. Górski G, Szopiński P, Michalak J, et al. Liposomal heparin spray: a new formula in adjunctive treatment of superficial venous thrombosis. *Angiology* 2005;56:9-17.
47. Cannegieter SC, Horvath-Puho E, Schmidt M, et al. Risk of venous and arterial thrombotic events in patients diagnosed with superficial vein thrombosis: a nationwide cohort study. *Blood* 2015;125:229-35.
48. Barrellier MT. Thromboses veineuses superficielles des membres inférieurs. *Phlebologie* 1993;46:633-9.

49. Chengelis DL, Bendick PJ, Glover JL, Brown OW, Ranval TJ. Progression of superficial venous thrombosis to deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 1996;24:745-9.
50. Dewar C, Panpher S. Incidence of deep vein thrombosis in patients diagnosed with superficial thrombophlebitis after presenting to an emergency department outpatient deep vein thrombosis service. *Emerg Med J* 2010;27:758-61.
51. Gillet JL, Perrin M, Cayman R. Thromboses veineuses superficielles des membres inférieurs. Etude prospective portant sur 100 patients. *J Mal Vasc* 2001;26:16-22.
52. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001;86:452-63.
53. Karathanos C, Spanos K, Saleptsis V, Tsezou A, Kyriakou D, Giannoukas AD. Recurrence of superficial vein thrombosis in patients with varicose veins. *Phlebology* 2015;
54. Leizorovicz A, Becker F, Buchmuller A, et al. Clinical relevance of symptomatic superficial-vein thrombosis extension: lessons from the CALISTO study. *Blood* 2013;122:1724-9.
55. Lutter KS, Kerr TM, Roedersheimer LR, Lohr JM, Sampson MG, Cranley JJ. Superficial thrombophlebitis diagnosed by duplex scanning. *Surgery* 1991;110:42-6.
56. Roach REJ, Lijfering WM, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. The risk of venous thrombosis in individuals with a history of superficial vein thrombosis and acquired venous thrombotic risk factors. *Blood* 2013;122:4264-9.
57. van Langevelde K, Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Increased risk of venous thrombosis in persons with clinically diagnosed superficial vein thrombosis: results from the MEGA study. *Blood* 2011;118:4239-41.
58. van Weert H, Dolan G, Wichers I, de Vries C, ter Riet G, Buller H. Spontaneous superficial venous thrombophlebitis: does it increase risk for thromboembolism? A historic follow-up study in primary care. *J Fam Pract* 2006;55:52-7.
59. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med* 2010;363:1222-32.
60. Galanaud JP, Bosson JL, Genty C, et al. Superficial vein thrombosis and recurrent venous thromboembolism: a pooled analysis of two observational studies. *J Thromb Haemost* 2012;10:1004-11.
61. Quenet S, Laporte S, Décousus H, Leizorovicz A, Epinat M, Mismetti P. Factors predictive of venous thrombotic complications in patients with isolated superficial vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2003;38:944-9.
62. Garcia D, Regan S, Henault L, others. Interruption brève du traitement anticoagulant oral: quels risques? *Minerva* 2009;8:110-1.
63. Prandoni P, Tormene D, Pesavento R. High vs. low doses of low-molecular-weight heparin for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs: a double-blind, randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005;3:1152-7.

64. Rathbun SW, Aston CE, Whitsett TL. A randomized trial of dalteparin compared with ibuprofen for the treatment of superficial thrombophlebitis. *J Thromb Haemost* 2012;10:833-9.
65. Bauersachs RM. Diagnosis and treatment of superficial vein thrombosis. *Hamostaseologie* 2013;33:232-40.
66. Marković MD, Lotina SI, Davidović LB, et al. [Acute superficial thrombophlebitis--modern diagnosis and therapy]. *Srp Arh Celok Lek* 1997;125:261-6.
67. Bressollette L, Nonent M, Oger E, et al. Diagnostic accuracy of compression ultrasonography for the detection of asymptomatic deep venous thrombosis in medical patients--the TADEUS project. *Thromb Haemost* 2001;86:529-33.
68. Lensing AW, Prandoni P, Brandjes D, et al. Detection of deep-vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography. *N Engl J Med* 1989;320:342-5.
69. Meissner MH, Wakefield TW, Ascher E, et al. Acute venous disease: venous thrombosis and venous trauma. *J Vasc Surg* 2007;46 Suppl S:25S - 53S.
70. Aguilar C, del Villar V. D-dimer is not useful for the diagnosis of isolated superficial venous thrombosis. *Am J Med* 2005;118:1417.e13-1417.e16.
71. Gillet J-L, Ffrench P, Hanss M, Allaert F-A, Chleir F. Valeur des D-dimères lors des thromboses veineuses superficielles des membres inférieurs. *J Mal Vasc* 2007;32:90-5.
72. Siragusa S, Terulla V, Pirrelli S, et al. A rapid D-dimer assay in patients presenting at the emergency room with suspected acute venous thrombosis: accuracy and relation to clinical variables. *Haematologica* 2001;86:856-61.
73. ten Cate-Hoek AJ, van der Velde EF, Toll DB, et al. Common alternative diagnoses in general practice when deep venous thrombosis is excluded. *Neth J Med* 2012;70:130-5.
74. Gencer B, Tribout B, Alatri A, Mazzolai L, Calanca L. Thrombose veineuse superficielle: quelles nouveautés dans la prise en charge? *Rev Med Suisse* 2011;7:2098-101.
75. Becker F, Quéré I, Guenneguez H, Mismetti P, Leizorovicz A, Décousus H. La thrombose veineuse superficielle: une pathologie à reconsidérer. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2011;23:280-91.
76. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001;119:176S - 193S.
77. Tait C, Baglin T, Watson H, et al. Guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites. *Br J Haematol* 2012;159:28-38.
78. Prandoni P, Casiglia E, Tikhonoff V, Leizorovicz A, Decousus H. The risk of subsequent cancer and arterial cardiovascular events in patients with superficial vein thrombosis in the legs. *Blood* 2011;118:4719-22.
79. van Doormaal FF, Atalay S, Brouwer HJ, van der Velde E-F, Büller HR, van Weert HC. Idiopathic superficial thrombophlebitis and the incidence of cancer in primary care patients. *Ann Fam Med* 2010;8:47-50.

80. Galanaud J-P, Arnoult AC, Sevestre M-A, et al. Impact of anatomical location of lower limb venous thrombus on the risk of subsequent cancer. *Thromb Haemost* 2014;112:1129-36.
81. Mouton WG, Kienle Y, Muggli B, Naef M, Wagner HE. Tumors associated with superficial thrombophlebitis. *VASA* 2009;38:167-70.
82. Sørensen HT, Sværke C, Farkas DK, et al. Superficial and deep venous thrombosis, pulmonary embolism and subsequent risk of cancer. *Eur J Cancer* 2012;48:586-93.
83. Hafner CD, Cranley JJ, Krause RJ, Strasser ES. A method of managing superficial thrombophlebitis. *Surgery* 1964;55:201-6.
84. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Prévention et traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse en médecine. Recommandations. 2009.
85. Prandoni P, Noventa F, Quintavalla R, et al. Thigh-length versus below-knee compression elastic stockings for prevention of the postthrombotic syndrome in patients with proximal-venous thrombosis: a randomized trial. *Blood* 2012;119:1561-5.
86. Belcaro G, Errichi BM, Laurora G, Cesarone MR, Candiani C. Treatment of acute superficial thrombosis and follow-up by computerized thermography. *VASA* 1989;18:227-34.
87. De Sanctis MT, Cesarone MR, Incandela L, Belcaro G, Griffin M. Treatment of Superficial Vein Thrombosis with Standardized Application of Essaven Gel A Placebo-Controlled, Randomized Study. *Angiology* 2001;52:S57-62.
88. Ng L, Monagle K, Monagle P, Newall F, Ignjatovic V. Topical use of antithrombotics: Review of literature. *Thromb Res* 2015;
89. Di Nisio M, Middeldorp S. Treatment of lower extremity superficial thrombophlebitis. *JAMA* 2014;311:729-30.
90. The Superficial Thrombophlebitis Treated by Enoxaparin Study Group. A pilot randomized double-blind comparison of a low-molecular-weight heparin, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2003;163:1657-63.
91. Ascer E, Lorensen E, Pollina RM, Gennaro M. Preliminary results of a nonoperative approach to saphenofemoral junction thrombophlebitis. *J Vasc Surg* 1995;22:616-21.
92. Cosmi B, Filippini M, Tonti D, et al. A randomized double-blind study of low-molecular-weight heparin (parnaparin) for superficial vein thrombosis: STEFLUX (Superficial ThromboEmbolism and Fluxum). *J Thromb Haemost* 2012;10:1026-35.
93. Marchiori A, Verlato F, Sabbion P, et al. High versus low doses of unfractionated heparin for the treatment of superficial thrombophlebitis of the leg. A prospective, controlled, randomized study. *haematologica* 2002;87:523-7.
94. Titon JP, Auger D, Grange P, et al. [Therapeutic management of superficial venous thrombosis with calcium nadroparin. Dosage testing and comparison with a non-steroidal anti-inflammatory agent]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1994;43:160-6.

95. Uncu H. A comparison of low-molecular-weight heparin and combined therapy of low-molecular-weight heparin with an anti-inflammatory agent in the treatment of superficial vein thrombosis. *Phlebology* 2009;24:56-60.
96. Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med* 2002;162:1833-40.
97. Brodin-Sartorius A, Martinez F, Legendre C. Treatment of superficial thrombophlebitis. *N Engl J Med* 2011;364:380; author reply 380-1; discussion 381.
98. Haute Autorité de Santé. Arixtra 2,5mg. Synthèse d'avis de la commission de la transparence. 2011. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/arixtra_22_06_2011_synthese_ct-9676.pdf.
99. Plander M, Szendrei T, Bodó I, Iványi JL. Successful treatment with rivaroxaban of an extended superficial vein thrombosis in a patient with acquired antithrombin deficiency due to Peg-asparaginase treatment. *Ann Hematol* 2015;
100. Blättler W, Schwarzenbach B, Largiadèr J. Superficial vein thrombophlebitis--serious concern or much ado about little? *VASA* 2008;37:31-8.
101. Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD004982.
102. Gjores JE. Surgical therapy of ascending thrombophlebitis in the saphenous system. *Angiology* 1962;13:241-3.
103. Gradman WS. Endovenous saphenous vein ablation in patients with acute isolated superficial-vein thrombosis. *Phlebology* 2015;30:204-9.
104. Husni EA, Williams WA. Superficial thrombophlebitis of lower limbs. *Surgery* 1982;91:70-4.
105. Lohr JM, McDevitt DT, Lutter KS, Roedersheimer LR, Sampson MG. Operative management of greater saphenous thrombophlebitis involving the saphenofemoral junction. *Am J Surg* 1992;164:269-75.
106. Lozano FS, Almazan A. Low-molecular-weight heparin versus saphenofemoral disconnection for the treatment of above-knee greater saphenous thrombophlebitis: a prospective study. *Vasc Endovascular Surg* 2003;37:415-20.
107. Pulliam CW, Barr SL, Ewing AB. Venous duplex scanning in the diagnosis and treatment of progressive superficial thrombophlebitis. *Ann Vasc Surg* 1991;5:190-5.
108. Sullivan V, Denk PM, Sonnad SS, Eagleton MJ, Wakefield TW. Ligation versus anticoagulation: treatment of above-knee superficial thrombophlebitis not involving the deep venous system. *J Am Coll Surg* 2001;193:556-62.
109. Yamaki T, Nozaki M, Sasaki K. Acute massive pulmonary embolism following high ligation combined with compression sclerotherapy for varicose veins report of a case. *Dermatol Surg* 1999;25:321-5.

110. Messmore HL, Bishop M, Wehrmacher WH. Acute venous thrombosis. Therapeutic choices for superficial and deep veins. *Postgrad Med* 1991;89:73-7.
111. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:401S - 428S.
112. Di Nisio M, Middeldorp S, Wichers IM. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD004982.
113. Rivière S, Thévenin V, Bégon A, et al. La thrombose veineuse superficielle: une urgence vasculaire? *Sang Thrombose Vaisseaux* 2005;17:292-6.
114. Wichers IM, Di Nisio M, Buller HR, Middeldorp S. Treatment of superficial vein thrombosis to prevent deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *haematologica* 2005;90:672-7.
115. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:454S - 545S.
116. Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD004982.
117. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e419S - 94S.
118. King A. Thrombosis: An effective therapy for leg SVT. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:667.
119. Nicolaidis A, Hull RD, Fareed J, et al. Superficial vein thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013;19:208-13.
120. Tosone NC, Costanzo C. Development of a guideline for treatment of deep and superficial venous thrombosis in the emergency department. *Adv Emerg Nurs J* 2012;34:133-46.
121. Blondon M, Righini M, Bounameaux H, Veenstra DL. Fondaparinux for isolated superficial vein thrombosis of the legs: a cost-effectiveness analysis. *Chest* 2012;141:321-9.
122. Goldman L, Ginsberg J. Superficial phlebitis and phase 3.5 trials. *N Engl J Med* 2010;363:1278-80.
123. Prescrire. Thrombose veineuse superficielle d'un membre inférieur: pas d'héparine. *Prescrire* 2011;31:529-30.
124. Raffetto JD, Eberhardt RT. Benefit of anticoagulation for the treatment of lower extremity superficial venous thrombosis. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders* 2015;3:236-41.
125. Litzendorf ME, Satiani B. Superficial venous thrombosis: disease progression and evolving treatment approaches. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:569-75.

126. Scott G, Mahdi AJ, Alikhan R. Superficial vein thrombosis: a current approach to management. *Br J Haematol* 2015;168:639-45.
127. Cosmi B, Filippini M, Campana F, et al. Risk factors for recurrent events in subjects with superficial vein thrombosis in the randomized clinical trial SteFlux (Superficial Thromboembolism Fluxum). *Thromb Res* 2014;133:196-202.
128. MacLean S, Mulla S, Akl EA, et al. Patient values and preferences in decision making for antithrombotic therapy: a systematic review: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e1S - 23S.
129. Palacio AM, Kirolos I, Tamariz L. Patient values and preferences when choosing anticoagulants. *Patient Prefer Adherence* 2015;9:133-8.
130. Chan W-S, Rey E, Kent NE, et al. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36:527-53.
131. Quenet S, Laroche J-P, Bertolletti L, et al. Value of a planned compression ultrasonography after an isolated superficial vein thrombosis: results from a prospective multicentre study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;43:233-7.
132. Linkins L-A, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e495S - 530S.
133. Schobersberger W, Toff WD, Eklöf B, et al. Traveller's thrombosis: international consensus statement. *VASA* 2008;37:311-7.
134. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale. 2005.
135. Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD001484.
136. Bates SM. Superficial venous thrombosis: recognizing the risk. *Blood* 2013;122:4159-60.
137. National Institute for Health and Care Excellence. Varicose veins in the legs. 2013. Disponible sur : <http://www.nice.org.uk/guidance/cg168/resources/guidance-varicose-veins-in-the-legs-pdf>.
138. Fagan TJ. Letter: Nomogram for Bayes theorem. *N Engl J Med* 1975;293:257.
139. Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA* 2006;295:199-207.
140. Green LA, Fryer GE, Yawn BP, Lanier D, Dovey SM. The ecology of medical care revisited. *N Engl J Med* 2001;344:2021-5.
141. White KL, Williams TF, Greenberg BG. The ecology of medical care. *N Engl J Med* 1961;265:885-92.

142. Dua A, Heller JA, Patel B, Desai SS. Variability in the Management of Superficial Venous Thrombophlebitis across Practitioners Based in North America and the Global Community. *Thrombosis* 2014;2014:306018.
143. Girardin È. Évaluation du parcours de soin des patients atteints de maladie thromboembolique chez les médecins généralistes du Languedoc-Roussillon. Thèse d'exercice. : Université de Montpellier I. Faculté de médecine, 2009.
144. Lane TRA, Sritharan K, Herbert JR, Franklin IJ, Davies AH. The disparate management of superficial venous thrombosis in primary and secondary care. *Phlebology* 2015;30:172-9.
145. Illich I. *Limits to Medicine: Medical Nemesis, the Expropriation of Health*. Reprint edition. London: Marion Boyars Publishers Ltd, 2000.
146. Moynihan R, Doust J, Henry D. Preventing overdiagnosis: how to stop harming the healthy. *BMJ* 2012;344:e3502.
147. Moynihan R, Heath I, Henry D. Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. *BMJ* 2002;324:886-91.
148. Payer L. *Disease-Mongers: How Doctors, Drug Companies, and Insurers Are Making You Feel Sick*. 1 edition. New York: Wiley, 1992.
149. Belcaro G, Cesarone MR, Corsi M, et al. Superficial Vein Thrombosis (SVT), Diffusion of Thrombotic Diseases, and Increased Global Thrombogenicity: SVT as an Important Spy Disease Indicating Environmental Contamination by Estrogens: Introduction. *Angiology* 2007;58:5S - 6S.
150. Murch SH, Anthony A, Casson DH, et al. Retraction of an interpretation. *Lancet* 2004;363:750.
151. Loewenstein R. Treatment of superficial thrombophlebitis. *N Engl J Med* 2011;364:380; author reply 380-1; discussion 381.
152. Décousus H, Bertoletti L, Frappé P, et al. Recent findings in the epidemiology, diagnosis and treatment of superficial-vein thrombosis. *Thromb Res* 2011;127:S81-5.
153. Decousus H, Frappé P, Accassat S, et al. Epidemiology, diagnosis, treatment and management of superficial-vein thrombosis of the legs. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012;25:275-84.
154. Bertoletti L, Frappé P, Leizorovicz A, et al. Epidémiologie et traitement des thromboses veineuses superficielles des membres inférieurs. *Rev Prat* 2011;61:1244-8.
155. Decousus H, Accassat S, El Jaouhari A, Frappé P, Bertoletti L. Données récentes sur l'épidémiologie, le diagnostic et le traitement des thromboses veineuses superficielles des membres inférieurs. *Rev Med Interne* 2012;33 Suppl 1:S33-4.
156. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000;83:657-60.
157. Agence Régionale de Santé Rhône-Alpes. CartoSanté. Disponible sur : <http://www.ars.rhonealpes.sante.fr/CartoSante.92758.0.html>.

158. Delluc A, Tromeur C, Le Moigne E, et al. OR323. Incidence of venous thromboembolism in western France: comparison between 1998 and 2013. *J Thromb Haemost* 2015;13(S2):218-9.
159. Frappé P, Buchmuller-Cordier A, Bertoletti L, et al. Annual diagnosis rate of superficial vein thrombosis of the lower limbs: the STEPH community-based study. *J Thromb Haemost* 2014;12:831-8.
160. Buchmuller-Cordier A, Frappé P, Couzan S, et al. Incidence annuelle des thromboses veineuses superficielles des membres inférieurs : l'étude STEPH. *J Mal Vasc* 2013;38:308-9.
161. Buchmuller A, Frappe P, Bertoletti L, et al. Incidence of superficial vein thrombosis: a community-based study. *J Thromb Haemost* 2013;11:482.
162. Boulay F, Berthier F, Schoukroun G, Raybaut C, Gendreike Y, Blaive B. Seasonal variations in hospital admission for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: analysis of discharge data. *BMJ* 2001;323:601-2.
163. Christensen AL, Dethlefsen C, Severinsen MT, Kristensen SR. Seasonal variation of venous thrombosis: a consecutive case series within studies from Leiden, Milan and Tromsø: a rebuttal. *J Thromb Haemost* 2013;11:568-70.
164. Dentali F, Ageno W, Rancan E, et al. Seasonal and monthly variability in the incidence of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2011;106:439-47.
165. Gallerani M, Boari B, de Toma D, Salmi R, Manfredini R. Seasonal variation in the occurrence of deep vein thrombosis. *Med Sci Monit* 2004;10:CR191-6.
166. Guijarro R, Trujillo-Santos J, Bernal-Lopez MR, et al. Trend and seasonality in hospitalizations for pulmonary embolism: a time-series analysis. *J Thromb Haemost* 2014;
167. Ribeiro DD, Lijfering WM, Rosendaal FR. Seasonal variation of venous thrombosis: a consecutive case series within studies from Leiden, Milan and Tromsø: reply to a rebuttal. *J Thromb Haemost* 2013;11:570-2.
168. Ribeiro DD, Bucciarelli P, Braekkan SK, et al. Seasonal variation of venous thrombosis: a consecutive case series within studies from Leiden, Milan and Tromsø. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2012;10:1704-7.
169. Christiansen CF, Pedersen L, Sørensen HT, Rothman KJ. Methods to assess seasonal effects in epidemiological studies of infectious diseases--exemplified by application to the occurrence of meningococcal disease. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:963-9.
170. Rothman KJ. *Episheet. Spreadsheets for the Analysis of Epidemiologic Data*. 2008. Disponible sur : <http://krothman.hostbyet2.com/episheet.xls>.
171. Décousus H, Bertoletti L, Frappé P. Spontaneous acute superficial vein thrombosis of the legs: do we really need to treat? *J Thromb Haemost* 2015;13 Suppl 1:S230-7.
172. Frappé P, Bertoletti L, Moulin N, Décousus H. Prise en charge des thromboses veineuses superficielles. *Rev Prat* 2015;65:204-7.

173. Cartal C, Bertoletti L, Decousus H, Frappé P. Prise en charge en médecine générale des patients présentant une thrombose veineuse superficielle des membres inférieurs. *J Mal Vasc (sous presse)*.
174. Delavenne X, Frappé P, Zufferey P, Mismetti P, Laporte S, Bertoletti L. PK evaluation of fondaparinux sodium for the treatment of thrombosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014;10:269-77.
175. Bertoletti L, Frappé P. Traitement de l'embolie pulmonaire. *Revue prat med gen* 2013;27:1-3.
176. Frappé P, Liébart S. Nouveaux anticoagulants oraux en soins primaires : point de vue du médecin généraliste. *Presse Med* 2013;42:1267-73.

Publications et communications en rapport avec la thèse

1. Décousus H, Bertoletti L, Frappé P, et al. Recent findings in the epidemiology, diagnosis and treatment of superficial-vein thrombosis. *Thrombosis Research* 2011;127:S81-5.
2. Bertoletti L, Frappé P, Leizorovicz A, et al. Epidémiologie et traitement des thromboses veineuses superficielles des membres inférieurs. *Rev Prat* 2011;61:1244-8.
3. Decousus H, Frappé P, Accassat S, et al. Epidemiology, diagnosis, treatment and management of superficial-vein thrombosis of the legs. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012;25:275-84.
4. Decousus H, Acassat S, Jaouhari A El, Frappé P, Bertoletti L. Données récentes sur l'épidémiologie, le diagnostic et le traitement des thromboses veineuses superficielles des membres inférieurs. *Revue de Médecine Interne* 2012;33S :S33-S34.
5. Buchmuller A, Frappé P, Bertoletti L, et al. Incidence of superficial vein thrombosis: a community-based study. *J Thromb Haemost* 2013;11:482. (abstract de congrès ISTH 2013, Amsterdam, communication affichée)
6. Buchmuller-Cordier A, Frappé P, Couzan S, et al. Incidence annuelle des thromboses veineuses superficielles des membres inférieurs : l'étude STEPH. *Journal des Maladies Vasculaires* 2013;38:308-9. (abstract de congrès SFMV 2013, Montpellier, communication orale)
7. Bertoletti L, Frappé P. Traitement de l'embolie pulmonaire. *Revue prat med gen* 2013;27(911):1-3.
8. Frappé P, Liébart S. Nouveaux anticoagulants oraux en soins primaires : point de vue du médecin généraliste *Presse Med.* 2013; 42: 1267–73.
9. Frappé P, Buchmuller-Cordier A, Bertoletti L, et al. Annual diagnosis rate of superficial vein thrombosis of the lower limbs: the STEPH community-based study. *J Thromb Haemost* 2014;12:831-8.
10. Delavenne X, Frappé P, Zufferey P, Mismetti P, Laporte S, Bertoletti L. PK evaluation of fondaparinux sodium for the treatment of thrombosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014;10:269-77.
11. Décousus H, Bertoletti L, Frappé P. Spontaneous acute superficial vein thrombosis of the legs: do we really need to treat? *J Thromb Haemost* 2015;13 Suppl 1:S230-7.
12. Frappé P, Bertoletti L, Moulin N, Décousus H. Prise en charge des thromboses veineuses superficielles. *Rev prat* 2015;65(2):204-7.
13. Cartal C, Bertoletti L, Decousus H, Frappé P. Prise en charge en médecine générale des patients présentant une thrombose veineuse superficielle des membres inférieurs. *Journal des maladies vasculaires* (sous presse).
14. Frappé P, Bertoletti L, Presles E, Buchmuller-Cordier A, Merah A, Le Hello C, Peycelon D, Tardy B, Décousus H. Seasonal variation in the superficial vein thrombosis frequency. *Thrombosis Research* (en révision).

Annexes

1. Article 1 : Thrombosis Research 2011



Recent findings in the epidemiology, diagnosis and treatment of superficial-vein thrombosis

Hervé Décousus^{a,*}, Laurent Bertoletti^a, Paul Frappé^b, François Becker^c, Asma El Jaouhari^d, Patrick Mismetti^e, Nathalie Moulin^f, Emilie Presles^g, Isabelle Quéré^h, Alain Leizoroviczⁱ

^aINSERM, CIE3; Université Jean Monnet, EA3065; CHU Saint-Etienne, Service de Médecine et Thérapeutique, Saint-Etienne, F-42055 France. ^bUniversité Jean Monnet, Service universitaire de Médecine Générale, Saint-Etienne, F-42023 France. ^cDepartment of Internal Medicine, University Hospital, Geneva, Switzerland. ^dService de Médecine Vasculaire, CHU Saint-Etienne, Saint-Etienne, F-42055 France. ^eUniversité Jean Monnet, EA3065; CHU, Saint-Etienne, Unité de Pharmacologie Clinique, Service de Médecine et Thérapeutique, Saint-Etienne, F-42055 France. ^fUniversité Jean Monnet, EA3065; CHU Saint-Etienne, Service de Médecine et Thérapeutique, Saint-Etienne, F-42055 France. ^gINSERM, CIE3; Université Jean Monnet, EA3065, Saint-Etienne, F-42055 France. ^hVascular Medicine Department, University Hospital; Research Unit EA2992, Montpellier 1 University, Montpellier, France. ⁱUMR 5558, Faculté RTH Laënnec, Lyon, France.

ARTICLE INFO

Keywords:

Superficial-vein thrombosis (SVT)
Lower limbs
Anticoagulant treatment
Fondaparinux

ABSTRACT

Recent data on lower-limb superficial-vein thrombosis (SVT) may substantially impact its clinical management. Thus, the clear confirmation that SVT is closely linked to deep-vein thrombosis (DVT) or pulmonary embolism (PE) highlights the potential severity of the disease. DVT or PE are diagnosed in 20–30% of SVT patients. Moreover, clinically relevant symptomatic thromboembolic events complicate isolated SVT (without concomitant DVT or PE at diagnosis) in 4–8% of patients. For the first time, an anticoagulant treatment, once-daily 2.5 mg fondaparinux for 45 days, was demonstrated to be effective and safe for preventing these symptomatic thromboembolic events in patients with lower-limb isolated SVT in the randomized placebo-controlled CALISTO study. Based on these recent findings, new recommendations on the management of SVT patients, including complete ultrasonography examination of the legs, and in patients with isolated SVT, prescription of once-daily 2.5 mg fondaparinux subcutaneously for 45 days on top of symptomatic treatments, may be proposed.

© 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Superficial-vein thrombosis (SVT) of the lower limbs has long been regarded as a benign, self-limiting disease, expected to resolve spontaneously and rapidly, requiring only symptomatic treatments [1,2]. However, the perception of this disease is now changing with the recent publication of data indicating its potential severity [3] and showing for the first time the benefit of a therapeutic strategy based on the administration of an anticoagulant treatment [4]. The overall management of this frequent disease therefore needs to be reconsidered.

Epidemiology

SVT of the lower limbs is a common disease, reported in 3 to 11% of the population [1,2], but its exact annual incidence remains to be determined. Its prevalence appears to be approximately two-fold higher than that of deep-vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) combined [5]. As clearly confirmed in the POST

study, the most recent large observational study of patients with SVT, this disease is typically diagnosed in outpatients, generally women, with a mean age of 60 years, a high body weight, and/or a history of varicose veins (Table 1) [1–3]. In 60 to 80% of cases, SVT is located in the great saphenous vein; it occurs bilaterally in 5 to 10% of patients [1–3]. The overall three-month mortality for SVT is below 1%, as opposed to approximately 5% in patients with DVT or PE; this difference is very likely related to differences in the frequency of comorbid diseases [1–3].

The potential severity of SVT is highlighted by the finding that SVT is closely linked to DVT or PE. The coexistence of SVT and DVT/PE may be partly explained by the migration of the SVT toward the deep venous system via the saphenofemoral junction.

First, SVT may be indicative of the concomitant presence of DVT or PE at diagnosis. Thus, between 6% and 36% of SVT patients exhibit DVT on systematic echographic evaluation [6]. Concomitant PE on systematic lung scan evaluation was reported in 33% of patients [7]. Recent large prospective epidemiologic studies confirmed these findings [3,8]. In the POST study in 844 patients with SVT, DVT on systematic echography, and confirmed symptomatic PE were diagnosed in 24.9% [3]. DVT was proximal in 9.7% and symptomatic PE was observed in 3.9% [3]. In the OPTIMEV study in 788 patients with SVT, 28.8% concurrently manifested DVT at presentation [8]. Moreover, a number of risk factors, including advanced age,

* Corresponding author. Hervé Décousus, MD, Service de Médecine et Thérapeutique, Centre d'Investigation Clinique CIE3 (INSERM/DHOS), Groupe de recherche sur la thrombose (EA 3065), Hôpital Nord, CHU Saint-Etienne, 42055 Saint-Etienne CEDEX, France.
Tel.: +33 4 77 12 76 37; fax: +33 4 77 12 78 72.
E-mail address: herve.decousus@chu-st-etienne.fr (H. Décousus).

Table 1
Main characteristics of patients with superficial-vein thrombosis in the epidemiologic POST study and the randomized CALISTO study[3,4]

	POST (N=634)	CALISTO (N=3002)
Age (years), median [min-max]	61 [18–94]	58 [18–92]
Women, n (%)	412 (64.9)	1918 (63.9)
Body-mass index ≥ 30 kg/m ² , n (%)	183 (29.0)	1110 (37.0)
Risk factors		
Varicose veins, n (%)	547 (86.3)	2660 (88.6)
History of SVT, n (%)	228 (36.5)	356 (11.9)
History of DVT or PE, n (%)	120 (19.4)	209 (7.0)
Oral contraceptive/Hormone-replacement therapy, n (%)	50 (7.9)	83 (2.8)
Chronic cardiac or respiratory insufficiency, n (%)	33 (5.3)	159 (5.3)
History of cancer, n (%)	29 (4.6)	61 (2.0)
Active cancer, n (%)	24 (3.8)	Non-inclusion criterion
Autoimmune disease, n (%)	8 (1.3)	26 (0.9)
Current hospitalization, n (%)	30 (4.7)	21 (0.7)
Interval between symptom onset and diagnosis/randomization (days), median [min-max]	5 [1–121]	6 [0–34]
Echographic characteristics of SVT		
Great saphenous vein, n (%)	401 (63.4)	2781 (92.6)
Distance between thrombus and saphenofemoral junction (cm), median [min-max]	25 [0–95]	32 [0.6–99]
Distance between thrombus and saphenofemoral junction ≤ 3 cm, n (%)	53 (13.7)	–
Distance between thrombus and saphenofemoral junction ≤ 10 cm, n (%)	92 (23.8)	236 (7.9)
Short saphenous vein, n (%)	90 (14.2)	–
Other superficial veins, n (%)	231 (36.5)	–
At least two superficial veins, n (%)	84 (13.3)	–
Bilateral SVT, n (%)	48 (7.6)	10 (0.3)
Extension to perforating veins, n (%)	40 (6.3)	–
SVT in varicose veins, n (%)	514 (81.5)	2664 (88.7)

DVT: deep-vein thrombosis; PE: pulmonary embolism; SVT: superficial-vein thrombosis.

previous thromboembolic episodes, pregnancy, oral contraceptives, hormone replacement therapy, recent surgery, or auto-immune diseases, are common to both pathologies [2,3,9]. It is noteworthy, however, that venous insufficiency and varicose veins are much more common in the context of SVT.

Second, DVT or PE may complicate “isolated” SVT (i.e. without concomitant DVT or PE at presentation) in the short term. In 79 patients with isolated SVT, the incidence of symptomatic DVT at six months was 4% (95% confidence interval [CI]: 0.8 to 11)[10]. In the POST study, 2.8% of 634 patients with isolated SVT manifested symptomatic DVT (46.7% being proximal DVT) and 0.5% symptomatic PE at three months[3]. Overall, the rate of symptomatic thromboembolic events at three months (including symptomatic extension and symptomatic recurrence of SVT, as well as DVT and PE) was 8.3% (95% CI: 6.0 to 10.6). Remarkably, these results were obtained despite the fact that more than 90% of patients were receiving one or more anticoagulant drugs on top of elastic stockings. In the CALISTO study investigating the benefit of fondaparinux versus placebo in 3002 patients with isolated SVT, the rate of symptomatic thromboembolic events in the placebo group was 6.3% (95% CI: 5.1 to 7.6) 77 days after randomization [4]. Importantly, high-risk patients (i.e. those with active cancer or a recent history of venous thromboembolism or in whom SVT was located within 3 cm of the saphenofemoral junction [3,11]) were not recruited in this trial to avoid possibly exposing them to a placebo treatment. Finally, SVT is a risk factor for the development and recurrence of DVT or PE [2,6,9].

Diagnosis

Typically, the clinical signs and symptoms of SVT are characterized by the presence of a warm, red, tender, swollen area along the

course of a superficial vein, often palpable as a cord [1,2]. The diagnosis is confirmed by compression ultrasonography [1,2,12]. The main predisposing factor is varicose veins, present in 80–90% of cases. In the absence of varicose veins, other etiologies, notably in idiopathic or recurrent SVT, include autoimmune diseases (particularly Behcet's and Buerger's diseases), malignancy and thrombophilia [1]. However, with regard to the last point, as for DVT and PE, the value of screening for biological thrombophilia in patients with SVT is questionable [13,14].

Treatment

In patients in whom SVT is associated with DVT or PE, the therapeutic strategy is that established for all venous thromboembolic diseases involving the deep-vein network, i.e. therapeutic doses of anticoagulants, the duration of anticoagulant treatment depending on the medical context [15].

In patients in whom SVT extends to the saphenofemoral junction, no evidence-based recommendations have been proposed. However, anticoagulants at therapeutic doses or surgical saphenofemoral ligation are generally recommended [16–19] because the risk of DVT or PE is acknowledged to be high [1,2].

In contrast to the previous cases, the treatment of patients with symptomatic isolated SVT of the lower limbs not involving the saphenofemoral junction was not established until recently [20]. In practice, the treatment should first aim to resolve or relieve local symptoms. This may be achieved with analgesics or NSAID (topical or oral), in combination with stockings, and thrombectomy in patients suffering intense pain [1]. However, on top of these symptomatic treatments, the potential extension of SVT into the deep venous system should be prevented [21]. Up to recently, although numerous anticoagulant strategies, including unfractionated heparin (UFH) or low-molecular-weight heparin (LMWH) at

Table 2
Main efficacy and safety results of the CALISTO study [4].

	No. of subjects (%)		Relative risk, % (95% confidence interval)	p
	Fondaparinux (N = 1502)	Placebo (N = 1500)		
Efficacy by Day 47				
Primary composite outcome	13 (0.9)	88 (5.9)	0.15 (0.08 to 0.26)	<0.001
Death ^a	2 (0.1)	1 (0.1)	1.99 (0.18 to 21.87)	1.000
Pulmonary embolism ^b	0 (0.0)	5 (0.3)	–	0.031
Deep-vein thrombosis ^c	3 (0.2)	18 (1.2)	0.17 (0.05 to 0.56)	<0.001
Extension of superficial-vein thrombosis to saphenofemoral junction	4 (0.3)	51 (3.4)	0.08 (0.03 to 0.22)	<0.001
Recurrence of superficial-vein vein thrombosis	5 (0.3)	24 (1.6)	0.21 (0.08 to 0.54)	<0.001
Deep-vein thrombosis or pulmonary embolism	3 (0.2)	20 (1.3)	0.15 (0.05 to 0.50)	<0.001
Surgery for superficial-vein thrombosis	11 (0.7)	57 (3.8)	0.19 (0.10 to 0.37)	<0.001
Efficacy by Day 77				
Composite outcome	18 (1.2)	94 (6.3)	0.19 (0.12 to 0.32)	<0.001
Death ^a	2 (0.1)	1 (0.1)	1.99 (0.18 to 21.87)	1.000
Pulmonary embolism ^b	0 (0.0)	6 (0.4)	–	0.015
Deep-vein thrombosis ^c	4 (0.3)	19 (1.3)	0.21 (0.07 to 0.62)	0.001
Extension of superficial-vein thrombosis to saphenofemoral junction	5 (0.3)	54 (3.6)	0.09 (0.04 to 0.23)	<0.001
Recurrence of superficial-vein vein thrombosis	8 (0.5)	26 (1.7)	0.31 (0.14 to 0.68)	0.002
Deep-vein thrombosis or pulmonary embolism	4 (0.3)	22 (1.5)	0.18 (0.06 to 0.53)	<0.001
Surgery for superficial-vein thrombosis	15 (1.0)	61 (4.1)	0.25 (0.14 to 0.43)	<0.001
Ligation of saphenofemoral junction	8 (0.5)	52 (3.5)	–	–
Safety				
	(N = 1499)	(N = 1488)		
Major bleeding ^d	1 (0.1)	1 (0.1)	–	1.00
Clinically relevant non-major bleeding	5 (0.3)	8 (0.5)	–	–
Minor bleeding	9 (0.6)	6 (0.4)	–	–
Any bleeding	15 (1.0)	14 (0.9)	–	–

^a There were two deaths from cancer in the fondaparinux group and one death from acute heart failure in the placebo group.

^b No pulmonary embolism was fatal.

^c Proximal deep-vein thrombosis: 1 in the fondaparinux group and 10 in the placebo group.

^d One patient in the fondaparinux group had retinal bleeding resolving without functional consequences after the discontinuation of study treatment; one patient in the placebo group had epistaxis that necessitated medical intervention but resolved without sequelae.

prophylactic or therapeutic doses for various durations, had been tested, none had demonstrated its clinical benefit; in addition, these were small studies with methodological limitations [21–28]. Consequently, current guidelines on the management of SVT patients vary in their recommendations. The international experts of the 8th consensus of the *American College of Chest Physicians (ACCP)* recommended, at a relatively weak Grade 2B level, prophylactic or intermediate doses of an LMWH or intermediate doses of UFH for at least four weeks [15]. Use of an oral or topical NSAID for symptom control was considered to be reasonable in patients with less extensive SVT (i.e. involving a short venous segment or distant from the saphenofemoral junction) [15]. The recommendations issued by European national expert groups on anticoagulant therapy in SVT patients are heterogeneous with respect to the use of anticoagulants (ranging from “watchful waiting” to treatment for 6–12 weeks), as well as the dose (prophylactic/intermediate/full) and duration of such treatment [16–19,29–31]. This absence of clear recommendations may explain the heterogeneity of treatment regimens prescribed in practice. In the French POST study, 91.5% patients with isolated SVT received one or more anticoagulant drugs, mostly LMWH, at therapeutic doses in 62.9%; 47.2% received topical NSAID and 8.2% oral NSAID [3]. In contrast, in a retrospective study in the Netherlands, only 17% of SVT patients were treated, mainly with NSAID [29].

The CALISTO study was performed between 2007 and 2009 in this context [4]. This was a European, randomized, double-blind study, comparing fondaparinux, a selective factor Xa inhibitor, with placebo in 3002 patients with symptomatic lower-limb SVT at

least 5 cm long on compression ultrasonography. Compression ultrasonography was performed to all patients, first to confirm the diagnosis of SVT and second, to exclude concomitant DVT. Fondaparinux was compared with placebo, as no treatment tested had shown a clinically relevant benefit. Fondaparinux was administered subcutaneously at the once-daily dose of 2.5 mg for 45 days, because in previous studies, therapeutic or intermediate-dose regimens of LMWH did not appear to provide substantial benefits over prophylactic regimens, and because a treatment period of 30 days or less was too short, most symptomatic thromboembolic complications occurring after treatment discontinuation [25,28]. Study treatments were administered on top of symptomatic treatments, i.e. acetaminophen, topical NSAID or compression stockings; however, the use of oral antiplatelet agents or aspirin was discouraged and that of oral NSAID was prohibited. The primary efficacy outcome was a composite of adjudicated and confirmed symptomatic events, comprising all-cause death, PE, DVT, extension of SVT to the saphenofemoral junction or recurrence of SVT up to day 47. Follow-up continued up to day 77.

The patients recruited in CALISTO were fully representative of those encountered in routine practice (Table 1). Medications given concomitantly to fondaparinux or placebo were topical NSAID (41.6%), analgesics (28.1%), and aspirin or other anti-platelet agents (22.0%). Graduated compression stockings were used by 83.1% of patients.

At day 47, compared to placebo, fondaparinux reduced the risk of the primary composite outcome of symptomatic thromboembolic complications or death by 85% (95% CI: 74 to 92; $p < 0.001$) (Table 2).

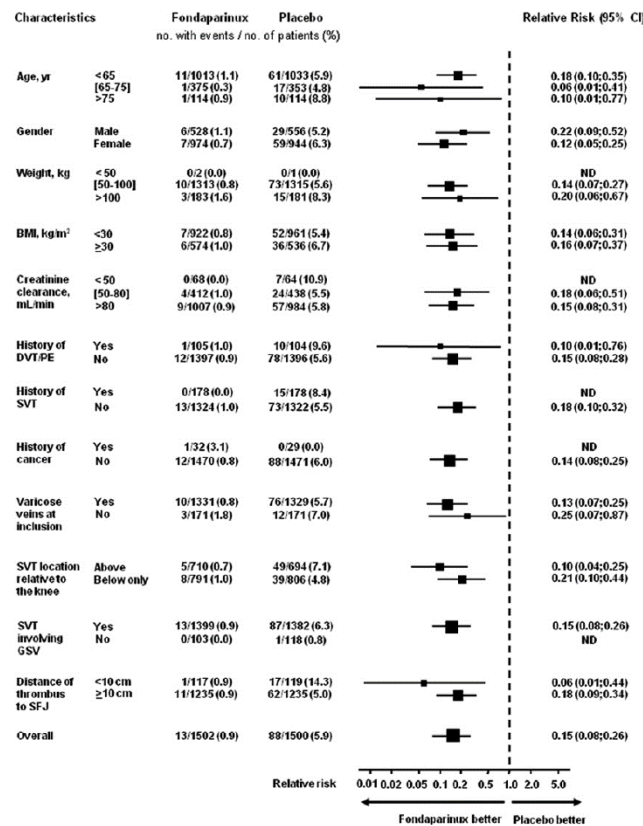


Fig. 1. CALISTO study: rates of the composite of all-cause death, symptomatic pulmonary embolism, symptomatic deep-vein thrombosis, and symptomatic superficial-vein thrombosis recurrence or extension, in prespecified subgroups at Day 47 [4]. BMI: body-mass index; DVT: deep-vein thrombosis; PE: pulmonary embolism; SVT: superficial-vein thrombosis; GSV: great saphenous vein; SFJ: saphenofemoral junction; ND: not determined. The sizes of the symbols are in proportion to the number of patients in the comparison. Patients classified according to the distance of thrombus to the saphenofemoral junction comprise only those with a thrombosis involving the great saphenous vein.

The incidence of each component of this outcome was significantly reduced, by the same magnitude, in the fondaparinux group, except for the outcome of death, very uncommon in both groups. Thus, the rate of PE or DVT was 85% lower in the fondaparinux group than in the placebo group ($p < 0.001$). Likewise, the risks of symptomatic recurrence of SVT and, more importantly, its symptomatic extension to the saphenofemoral junction were reduced in the fondaparinux group by 69% and 91%, respectively. This latter result may explain why fewer fondaparinux patients underwent surgery for SVT, including ligation of the saphenofemoral junction (Table 2). In the same way, less patients in the fondaparinux group (0.7%) than in the placebo group (4.1%) required therapeutic doses of anticoagulant therapy. Supporting the adequacy of the prophylactic dose of 2.5 mg, the efficacy of fondaparinux was evident within the first days after treatment initiation. Unlike previous studies with LMWH using shorter courses of treatment [25,28], similar risk reductions were observed one month after fondaparinux discontinuation (day 77). The efficacy of fondaparinux was consistent across all the subgroups examined (Fig. 1). Fondaparinux was well tolerated, notably in terms of bleeding events (Table 2).

Overall, the CALISTO study was the first study to clearly demonstrate the benefit of an anticoagulant treatment on

symptomatic and clinically relevant thromboembolic criteria in patients with lower-limb symptomatic isolated SVT. Forty-five days of treatment might appear to be long, but previous studies with LMWH indicated that a treatment duration of 30 days or less was too short [25,28]. In CALISTO, no 'catch up' or rebound phenomena was observed after discontinuation of the 45-day treatment. This treatment duration could also be questioned from a practical standpoint. However, the feasibility of such treatment is demonstrated by the high rate of patient compliance (>98%), over 90% of patients self-injecting the study treatment. Cost-effectiveness should be calculated by taking into account not only the direct cost of fondaparinux, but also the cost of the severe clinical events potentially prevented by this drug, as well as the cost of the diagnostic and therapeutic procedures that are currently proposed in routine practice when fondaparinux is not used.

Proposal for new recommendations on the clinical management of patients with symptomatic isolated SVT

Following publication of these new findings, novel recommendations on the clinical management of patients with symptomatic

isolated SVT of lower limbs may be proposed. These may be summarized in the following points:

- (1) A complete compression ultrasonography examination of the lower limbs should be performed, first, to confirm the condition, and second, to diagnose or rule out the presence of DVT; in addition, physicians should suspect and test for PE in patients with suggestive symptoms.
- (2) In the absence of contraindication, once-daily 2.5 mg fondaparinux subcutaneously for 45 days should be prescribed to patients with symptomatic isolated lower-limb SVT at least 5 cm long on ultrasonography.
- (3) Fondaparinux should be prescribed on top of symptomatic treatments; as recommended for anticoagulant drugs, the concomitant use of oral NSAID should be discouraged [15].
- (4) Auto-injection should be encouraged and taught.
- (5) It is unnecessary to systematically repeat compression ultrasonography in the absence of symptom aggravation or new symptoms. In CALISTO, the benefit of fondaparinux was demonstrated without repeating this exam.
- (6) In the event of thrombus extension to the saphenofemoral junction (≤ 3 cm between thrombus head and saphenofemoral junction), anticoagulants at therapeutic doses or saphenofemoral ligation should be considered, depending on usual practice in the country concerned.

Conflict of Interest Statement

Hervé Décousus was the chairman of the Steering Committee of the Calisto Study and Alain Leizorovicz and Patrick Mismetti are also members of this Committee. The Calisto Study was supported by a grant from GlaxoSmithKline. The other authors have no conflict of interest to declare.

References

- [1] Decousus H, Epinat M, Guillot K, Quenet S, Boissier C, Tardy B. Superficial vein thrombosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9:393–7.
- [2] Leon L, Giannoukas AD, Dodd D, Chan P, Labropoulos N. Clinical significance of superficial vein thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:10–7.
- [3] Decousus H, Quere I, Presles E, Becker F, Barrellier MT, Chanut M, et al.; POST (Prospective Observational Superficial Thrombophlebitis) Study Group. Superficial vein thrombosis and venous thromboembolism: a large prospective epidemiological study. *Ann Intern Med* 2010;152:218–24.
- [4] Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, Bauersachs RM, Boda Z, Brenner B, et al.; CALISTO Study Group. Fondaparinux in the treatment of lower-limb superficial-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2010;363:1222–32.
- [5] Di Manno G, Mannucci PM, Tufano A, Palareti G, Moia M, Baccaglioni U, et al.; First Ambulatory Screening on Thromboembolism (FAST) Study Group. The first ambulatory screening on thromboembolism: a multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2005;3:1459–66.
- [6] Decousus H, Leizorovicz A. Superficial thrombophlebitis of the legs: still a lot to learn. *J Thromb Haemost* 2005;3:1149–51.
- [7] Verlato F, Zucchetto P, Prandoni P, Camporese G, Marzola MC, Salmistraro G, et al. An unexpectedly high rate of pulmonary embolism in patients with superficial thrombophlebitis of the thigh. *J Vasc Surg* 1999;30:1113–5.
- [8] Galanaud JP, Genty C, Sevestre MA, Brisot D, Laussek M, Gillet JL, et al.; the OPTIMEV SPMV investigators. Predictive factors for concurrent deep-vein thrombosis and symptomatic venous thromboembolic recurrence in case of superficial venous thrombosis. The OPTIMEV study. *Thromb Haemost* 2010;105 [Epub ahead of print Sep 30].
- [9] Samama MM, Dahl OE, Quinlan DJ, Mismetti P, Rosencher N. Quantification of risk factors for venous thromboembolism: a preliminary study for the development of a risk assessment tool. *Haematologica* 2003;88:1410–21.
- [10] Dewar C, Panphar S. Incidence of deep vein thrombosis in patients diagnosed with superficial thrombophlebitis after presenting to an emergency department outpatient deep vein thrombosis service. *Emerg Med J* 2010;27: 758–61.
- [11] Quenet S, Laporte S, Decousus H, Leizorovicz A, Epinat M, Mismetti P; STENOX Group. Factors predictive of venous thrombotic complications in patients with isolated superficial vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2003;38:944–9.
- [12] Marchiori A, Mosena L, Prandoni P. Superficial vein thrombosis: risk factors, diagnosis and treatment. *Semin Thromb Hemostasis* 2006;7:737–43.
- [13] Kearon C, Julian JA, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Mackinnon B, et al.; ELATE Investigators. Influence of thrombophilia on risk of recurrent venous thromboembolism while on warfarin: results from a randomized trial. *Blood* 2008;112:4432–6.
- [14] Milio G, Siragusa S, Minà C, Amato C, Corrado E, Grimaudo S, et al. Superficial venous thrombosis: prevalence of common genetic risk factors and their role on spreading to deep veins. *Thromb Res* 2008;123:194–9.
- [15] Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):454S–545S.
- [16] De Maeseeneer MGR; on behalf of the Thrombosis Guidelines Group of the Belgian Society on Thrombosis and Haemostasis and the Belgian Working Group on Angiology. Superficial thrombophlebitis of the lower limb: practical recommendations for diagnosis and treatment. *Acta Chir Belg* 2005;105:145–7.
- [17] Schulman S and Windstorm K. VTE and antithrombotic agents. In: *Läkemedelsboken 2005/2006*. Uppsala: Almqvist & Wiksell Tryckeri AB; 2005. p. 187–200.
- [18] Jeanneret C, Baldi T, Jenelten R. La thrombophlébite superficielle: une vue d'ensemble. Recommandé/accredité par la Société Suisse de Médecine Générale et la Société Suisse de Médecine Interne. *Forum Med Suisse* 2006;6:190–5.
- [19] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Recommandations de bonne pratique. Prévention et traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse en médecine. *Recommandations*. Septembre 2009. Available at: <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations-de-bonne-pratique/Prevention-et-traitement-de-la-maladie-thromboembolique-veineuse-en-medecine-recommandations-de-bonne-pratique>
- [20] Bounameaux H, Righini M, Gal GL. Superficial thrombophlebitis of the legs: still a lot to learn. A rebuttal. *J Thromb Haemost* 2006;4:289; author reply: 290.
- [21] Di Nisio M, Middeldorp S, Wichers IM. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1: CD004982.
- [22] Titon JP, Auger D, Grange P, Hecquet JP, Remond A, Ulliac P, et al. Traitement curatif des thromboses veineuses superficielles par nadroparine calcique. Recherche posologique et comparaison à un anti-inflammatoire non stéroïdien. *Ann Cardiol Angéiol* 1994;43:160–6.
- [23] Belcaro G, Nicolaidis AN, Errichi BM, Cesarone MR, De Sanctis MT, Incandela L, et al. Superficial thrombophlebitis of the legs: a randomised, controlled follow-up study. *Angiology* 1999;50:523–9.
- [24] Marchiori A, Verlato F, Sabbion P, Camporese G, Rosso F, Mosena L, et al. High versus low doses of unfractionated heparin for the treatment of superficial thrombophlebitis of the leg. A prospective, controlled, randomized study. *Haematologica* 2002;87:523–7.
- [25] The STENOX Study Group. A randomized double-blind comparison of low-molecular-weight heparin, a non-steroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial-vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2003;163:1657–63.
- [26] Iozano FS, Almazan A. Low-molecular-weight heparin versus saphenofemoral disconnection for the treatment of above-knee greater saphenous thrombophlebitis: a prospective study. *Vasc Endovascular Surg* 2003;37:415–20.
- [27] Gorski G, Szopinski P, Michalak J, Marianowska A, Borkowski M, Geremek M, et al. Liposomal heparin spray: a new formula in adjunctive treatment of superficial venous thrombosis. *Angiology* 2005;56:9–17.
- [28] The VESALIO Investigators Group. High vs. low doses of low-molecular-weight heparin for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs: a double-blind, randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005;3:1152–7.
- [29] van Weert H, Dolan G, Wichers I, de Vries C, ter Riet G, Buller H. Spontaneous superficial venous thrombophlebitis: does it increase risk for thromboembolism? A historic follow-up study in primary care. *J Fam Pract* 2006;55:52–7.
- [30] Cesarone MR, Belcaro G, Agus G, Georgiev M, Errichi BM, Marinucci R, et al. Management of superficial vein thrombosis and thrombophlebitis: status and expert opinion document. *Angiology* 2007;58(Suppl 1):7S–15S.
- [31] Wichers IM, Haighton M, Buller HR, Middeldorp S. A retrospective analysis of patients treated for superficial vein thrombosis. *Neth J Med* 2008;66:423–7.

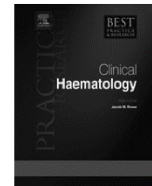
2. Article 2 : Best Practice & Research Clinical Haematology, 2012



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Best Practice & Research Clinical Haematology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/beha



5

Epidemiology, diagnosis, treatment and management of superficial-vein thrombosis of the legs

Hervé Decousus, M.D.^{a,b,c,*}, Paul Frappé, M.D.^{b,d}, Sandrine Accassat, M.D.^{a,b}, Laurent Bertoletti, M.D., Ph.D.^{a,b,c}, Andrea Buchmuller, M.D.^{a,b}, Benjamin Seffert, M.D.^e, Adel Merah, M.D.^b, François Becker, M.D.^f, Isabelle Queré, M.D., Ph.D.^g, Alain Leizorovicz, M.D.^h

^a Service de Médecine et Thérapeutique, CHU Saint-Etienne F-42055, France

^b INSERM/DGOS, CIE3, Saint-Etienne F-42055, France

^c Université Jean Monnet, EA3065, Saint-Etienne F-42023, France

^d Université Jean Monnet, Service universitaire de Médecine Générale, Saint-Etienne F-42023, France

^e Service de Médecine Vasculaire, CHU Saint-Etienne, Saint-Etienne F-42055, France

^f 74400 Chamonix, France

^g Département de Médecine vasculaire, CHU de Montpellier, Unité de recherche EA2992, Montpellier 1 Université, Montpellier, France

^h UMR 5558, Faculté RTH Laënnec, Lyon, France

Keywords:

superficial-vein thrombosis
deep-vein thrombosis
pulmonary embolism
anticoagulant therapy
fondaparinux

Recent data on lower-limb superficial-vein thrombosis (SVT) may substantially impact its clinical management. Particularly, the clear confirmation that SVT is closely linked to deep-vein thrombosis (DVT) or pulmonary embolism (PE) highlights the potential severity of the disease. DVT or PE is diagnosed in 20–30% of SVT patients. Moreover, clinically relevant symptomatic thromboembolic events complicate isolated SVT (without concomitant DVT or PE at diagnosis) in 4–8% of patients. For the first time, an anticoagulant treatment, once-daily 2.5 mg fondaparinux for 45 days, was demonstrated to be effective and safe for preventing these symptomatic thromboembolic events in patients with lower-limb isolated SVT in the randomized, placebo-controlled CALISTO study. More recent data from another randomized trial support these findings. New recommendations on the management of SVT patients, including complete ultrasonography examination of the legs and, in patients with isolated SVT, prescription of once-daily 2.5 mg fondaparinux subcutaneously for 45 days on top of

* Corresponding author. Service de Médecine et Thérapeutique, Centre d'Investigation Clinique CIE3 (INSERM/DHOS), Groupe de recherche sur la thrombose (EA 3065), Hôpital Nord, CHU Saint-Etienne, 42055 Saint-Etienne, CEDEX, France. Tel.: +33 4 77 12 76 37; Fax: +33 4 77 12 78 72.

E-mail address: herve.decousus@chu-st-etienne.fr (H. Decousus).

symptomatic treatments, may be proposed, wherever the cost of fondaparinux is acceptable.

Superficial-vein thrombosis (SVT) of the lower limbs has long been regarded as a benign, self-limiting disease, expected to resolve spontaneously and rapidly, and requiring only symptomatic treatments [1,2]. However, the perception of this disease is now changing with the recent publication of data indicating its potential severity [3] and showing for the first time the benefit of a therapeutic strategy based on the administration of an anticoagulant treatment [4]. The overall management of this frequent disease therefore needs to be reconsidered.

© 2012 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Epidemiology

SVT of the lower limbs is a common disease, reported in 3–11% of the population [1,2], but its exact annual incidence remains to be determined. Its prevalence appears to be approximately two-fold higher than that of deep-vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) combined [5]. A seasonal variation in the incidence of SVT, with a peak during the summer, has been reported, but this needs to be confirmed [6]. As clearly confirmed in the POST study, the most recent large, observational study of patients with SVT, this disease is typically diagnosed in outpatients, generally women, with a mean age of 60 years, a high body weight, and/or a history of varicose veins (Table 1) [1–3]. In 60–80% of cases, SVT is

Table 1

Main characteristics of patients with superficial-vein thrombosis in the epidemiologic POST study and the randomized CALISTO study [3,4].

	POST <i>N</i> = 634	CALISTO <i>N</i> = 3002
Age (years), median [min–max]	61 [18–94]	58 [18–92]
Women, <i>n</i> (%)	412 (64.9)	1918 (63.9)
Body-mass index ≥ 30 kg/m ² , <i>n</i> (%)	183 (29.0)	1110 (37.0)
Risk factors		
Varicose veins, <i>n</i> (%)	547 (86.3)	2660 (88.6)
History of SVT, <i>n</i> (%)	228 (36.5)	356 (11.9)
History of DVT or PE, <i>n</i> (%)	120 (19.4)	209 (7.0)
Oral contraceptive/hormone-replacement therapy, <i>n</i> (%)	50 (7.9)	83 (2.8)
Chronic cardiac or respiratory insufficiency, <i>n</i> (%)	33 (5.3)	159 (5.3)
History of cancer, <i>n</i> (%)	29 (4.6)	61 (2.0)
Active cancer, <i>n</i> (%)	24 (3.8)	Non-inclusion criterion
Autoimmune disease, <i>n</i> (%)	8 (1.3)	26 (0.9)
Current hospitalization, <i>n</i> (%)	30 (4.7)	21 (0.7)
Interval between symptom onset and diagnosis/ randomization (days), median [min–max]	5 [1–121]	6 [0–34]
Echographic characteristics of SVT		
Great saphenous vein, <i>n</i> (%)	401 (63.4)	2781 (92.6)
Distance between thrombus and saphenofemoral junction (cm), median [min–max]	25 [0–95]	32 [0.6–99]
Distance between thrombus and saphenofemoral junction ≤ 3 cm, <i>n</i> (%)	53 (13.7)	–
Distance between thrombus and saphenofemoral junction ≤ 10 cm, <i>n</i> (%)	92 (23.8)	236 (7.9)
Short saphenous vein, <i>n</i> (%)	90 (14.2)	–
Other superficial veins, <i>n</i> (%)	231 (36.5)	–
At least two superficial veins, <i>n</i> (%)	84 (13.3)	–
Bilateral SVT, <i>n</i> (%)	48 (7.6)	10 (0.3)
Extension to perforating veins, <i>n</i> (%)	40 (6.3)	–
SVT in varicose veins, <i>n</i> (%)	514 (81.5)	2664 (88.7)

DVT: deep-vein thrombosis; PE: pulmonary embolism; SVT: superficial-vein thrombosis.

located in the great saphenous vein; it occurs bilaterally in 5–10% of patients [1–3]. The overall three-month mortality for SVT is below 1%, as opposed to approximately 5% in patients with DVT or PE; this difference is very likely related to differences in the frequency of comorbid diseases [1–3].

The potential severity of SVT is highlighted by the finding that SVT is closely linked to DVT or PE. The coexistence of SVT and DVT/PE might be explained principally by the migration of the SVT toward the deep venous system, via the saphenofemoral junction, the sapheno-popliteal junction or a perforating vein [7]. As the saphenofemoral junction is the point where the great saphenous vein, the predominant location of SVT, joins the common femoral vein, extension of a SVT to within 3 cm of this junction may be considered to be as serious as a proximal DVT [8–13]. This risk of extension of SVT to the deep venous system and the associated risk of pulmonary embolism are already known, having been described by several authors over the past 60 years [7,14–16]. Furthermore, all these authors reported cases of fatal PE, some confirmed by autopsy, associated with an acute SVT [7,14–16].

First, SVT may be indicative of the concomitant presence of DVT or PE at diagnosis. Thus, between 6% and 36% of patients with SVT exhibit DVT on systematic ultrasonographic evaluation [17]. Concomitant PE on systematic lung scan evaluation was reported in up to 33% of patients [18]. Recent large prospective epidemiologic studies confirmed these findings [3,19]. In the POST study in 844 patients with SVT, 24.9% presented DVT on systematic ultrasonography and/or confirmed symptomatic PE [3]. DVT was proximal in 9.7% and symptomatic PE was observed in 3.9% [3]. In the OPTIMEV study in 788 patients with SVT, 28.8% concurrently manifested DVT at presentation [19]. Moreover, a number of risk factors, including advanced age, obesity, active cancer, previous thromboembolic episodes, pregnancy, oral contraceptives, hormone replacement therapy, recent surgery, and auto-immune diseases, are common to both pathologies [2,3,20]. It is noteworthy, however, that varicose veins are much more common in the context of SVT.

Second, DVT or PE may complicate “isolated” SVT (i.e. without concomitant DVT or PE at presentation) in the short term. In 79 patients with isolated SVT, the incidence of symptomatic DVT at six months was 4% (95% confidence interval [CI]: 0.8–11) [21]. In the POST study, 2.8% of 634 patients with isolated SVT manifested symptomatic DVT (46.7% being proximal DVT) and 0.5% symptomatic PE at three months [3]. Overall, the rate of symptomatic thromboembolic events at three months (including PE, DVT, SVT recurrence and SVT extension) was 8.3% (95% CI: 6.0–10.6). Remarkably, these results were obtained despite the fact that more than 90% of patients were receiving one or more anticoagulant drugs, on top of elastic stockings. In the CALISTO study investigating the benefit of fondaparinux *versus* placebo in 3002 patients with isolated SVT, the rate of symptomatic thromboembolic events (including PE, DVT, SVT recurrence and SVT extension to ≤ 3 cm from the saphenofemoral junction) observed in the placebo group 77 days after randomization was 6.3% (95% CI: 5.1–7.6) [4]. Taking into account all types of symptomatic extension this rate reached 9.4% (95% CI: 8.0–11.0) [22]. This high rate was observed despite the exclusion from the CALISTO study of patients in the highest risk category for thromboembolic complications (i.e. those with active cancer or a recent history of venous thromboembolism (VTE) or those in whom the SVT was located within 3 cm of the saphenofemoral junction) [3,23] to avoid their potential exposure to treatment with a placebo [4]. Moreover, as patients in the CALISTO study underwent close clinical monitoring (probably more intensive than the monitoring they would have undergone in a real-life setting), it is likely that most symptomatic SVT extensions were detected and treated early on, i.e. before their propagation into the deep venous system. In the placebo group thromboembolic complications occurred more often when the SVT involved the great saphenous vein, extended to within 10 cm from the saphenofemoral junction and involved veins above the knee, and if VTE or SVT had occurred previously [4].

Finally, SVT is a risk factor for the development and recurrence of DVT or PE [2,17,20,24]. For example, in the MEGA study [24], a large population-based, case-control study that included 4956 consecutive patients with DVT and/or PE, the presence of SVT before the onset of DVT and/or PE onset increased the risk of DVT (OR 6.3; 95% CI 5.0–8.0) as well as that of PE (OR 3.9; 95% CI 3.0–5.1).

Diagnosis and follow-up

Typically, the clinical signs and symptoms of SVT are characterized by the presence of a warm, red, tender, swollen area along the course of a superficial vein, often palpable as a cord [1,2]. However, the

clinical symptoms may sometimes be less apparent. SVT may even be completely asymptomatic with regard to the affected leg, being manifested solely by symptomatic PE [25]. As the diagnosis of SVT on clinical grounds is not always easy and in view of the frequency of associated DVT at the time of the initial diagnosis, venous ultrasonography now appears to be indispensable both to confirm the diagnosis of SVT and to exclude the possibility of concomitant DVT [1,2,26–28,40].

As already mentioned, many risk factors are common to both SVT and DVT [2,3,20]. However, a distinguishing feature of SVT, in contrast to DVT, is that the main predisposing factor is varicose veins, present in 80–90% of cases. In the absence of varicose veins, other potential etiologies, notably with respect to idiopathic or recurrent SVT, include autoimmune diseases (particularly Behcet's and Buerger's diseases), malignant disease and thrombophilia [1]. Underlying cancer nevertheless appears to be a lesser risk factor for SVT than for DVT [29]. The value of screening for biological thrombophilia in patients with SVT, as in those with DVT or PE, is questionable [30,31].

Once the diagnosis of SVT has been confirmed and the etiology established, clinical monitoring of the patient is sufficient. There is no need to systematically repeat ultrasonography [4,32]. Repetition of this examination is justifiable only in the event of symptomatic aggravation of the initial SVT or the appearance of new symptoms affecting the lower limbs.

Treatments

Symptomatic treatments irrespective of the type of SVT

These treatments should aim to resolve or relieve local symptoms. This may be achieved by the use of oral analgesics. However, local treatments, such as cream formulations of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) or topical formulations of heparin, can also be very effective. The analgesic effect of such creams has been clearly demonstrated in several placebo-controlled trials in patients with SVT [33,34]. Compression stockings are also frequently prescribed, even in the absence of supportive evidence from controlled studies [11,35]. Finally, thrombectomy is sometimes proposed in patients suffering from intense pain [1].

Patients in whom SVT is initially associated with DVT or PE

The therapeutic strategy is that established for all venous thromboembolic diseases involving the deep-vein network, i.e. therapeutic doses of anticoagulants, the duration of anticoagulant treatment depending on the medical context [33].

Patients in whom SVT involves the saphenofemoral junction

In the absence of any large-scale controlled clinical trial, no evidence-based recommendations can be proposed in this situation. However, as the risk of proximal DVT or PE is acknowledged to be particularly high [1,2], anticoagulants at therapeutic doses or surgical saphenofemoral ligation are recommended by most authors and European consensus groups [8,9,11–13]. It is worth noting that in the CALISTO trial, involving 17 European countries, the vast majority of investigators throughout Europe prescribed anticoagulants or surgery (mostly saphenofemoral ligation) or both in this clinical setting [4,22].

Patients with isolated SVT not involving the saphenofemoral junction

The treatment strategy for these patients was not established until recently [36]. It is now acknowledged that, besides symptomatic therapy, treatments designed to prevent extension of the SVT into the deep venous system should be implemented [35]. The use of anticoagulants in patients presenting SVT was first reported in 1962 by Zollinger, who prescribed this treatment for 179 patients after having observed the occurrence of PE, sometimes fatal, in 34 (10.1%) of a series of 335 patients with SVT [15]. Until recently, although numerous anticoagulant strategies had been tested, including unfractionated heparin (UFH) or low-molecular-weight heparin (LMWH) at prophylactic or therapeutic doses for various durations, none had clearly demonstrated its clinical benefit; in addition,

these were small studies with methodological limitations [35,37–43]. The results of these studies nevertheless suggested that prophylactic-dose and intermediate-dose LMWH are beneficial in patients with isolated SVT. Moreover, some studies compared anticoagulant therapy to oral NSAIDs or surgery (ligation of the saphenofemoral junction or stripping of the superficial vein affected) with respect to their ability to prevent thromboembolic complications [32,35,40,44]. Their results were in favor of anticoagulants but once again, these studies were small and had many methodological weaknesses. Contemporary guidelines on the management of SVT consequently varied in their recommendations, although they were generally in favor of the use of anticoagulants [8–11,33,45–47]. One suggested that intermediate-dose LMWH for at least 30 days might be a good choice [33]. The absence of clear recommendations may explain the heterogeneity of the treatment regimens prescribed in practice. In the POST study, 91.5% of patients with isolated SVT received one or more anticoagulant drugs, mostly LMWH, at therapeutic doses in 62.9% of cases; 47.2% of patients received topical NSAID and 8.2% oral NSAID [3].

The CALISTO study was performed between 2007 and 2009 in this context [4]. This was a European, randomized, double-blind study, comparing fondaparinux, a selective factor Xa inhibitor, with placebo in 3002 patients with symptomatic lower-limb SVT at least 5 cm long on compression ultrasonography. Compression ultrasonography was performed on all patients, first to confirm the diagnosis of SVT and second, to exclude concomitant DVT. Fondaparinux was compared with placebo, as none of the treatments tested to date had shown a clinically relevant benefit in this setting. Fondaparinux was administered subcutaneously at the once-daily dose of 2.5 mg for 45 days. The dose of 2.5 mg of fondaparinux was selected on the assumption that a low (“prophylactic”) dose was sufficient to treat patients with SVT [11,33,40,43]. In addition, this dose was shown to be more effective than a “prophylactic” dose of a LMWH in preventing venous thromboembolism after major orthopedic surgery [48] and as effective as a high (“therapeutic”) dose of a LMWH in acute coronary syndromes [49], suggesting that 2.5 mg fondaparinux would match the recommendations advocating the use of either prophylactic or intermediate doses of LMWH to treat patients with SVT [11,33].

The duration of 45 days was chosen on the assumption that a treatment period of 30 days or less might be too short, most symptomatic thromboembolic complications occurring after treatment discontinuation [40,43]. Study treatments were administered on top of symptomatic treatments, i.e. acetaminophen, topical NSAID or compression stockings. The primary efficacy outcome was a composite of adjudicated and confirmed symptomatic events, comprising all-cause death, PE, DVT, extension of SVT to ≤ 3 cm from the saphenofemoral junction or recurrence of SVT up to day 47. Follow-up continued up to day 77. Ultrasonography of the lower limbs was to be repeated only in the event of clinical aggravation or the appearance of new symptoms.

The patients enrolled in CALISTO were fully representative of those encountered in routine practice (Table 1). Medications given concomitantly with fondaparinux or placebo were topical NSAID (41.6%), analgesics (28.1%), and aspirin or other anti-platelet agents (22.0%). Graduated compression stockings were used by 83.1% of patients.

At day 47, compared to placebo, fondaparinux reduced the risk of the primary composite outcome of symptomatic thromboembolic complications or death by 85% (95% CI: 74 to 92; $p < 0.001$) (Table 2). The incidence of each component of this outcome was significantly reduced, by the same magnitude, in the fondaparinux group, except for the outcome of death, very uncommon in both groups. The rate of PE or DVT was 85% lower in the fondaparinux group than in the placebo group ($p < 0.001$). Likewise, the risks of symptomatic recurrence of SVT and, more importantly, its symptomatic extension to ≤ 3 cm from the saphenofemoral junction were reduced in the fondaparinux group by 69% and 91%, respectively. This latter result may explain why fewer fondaparinux patients underwent surgery for SVT, including ligation of the saphenofemoral junction (Table 2). In the same way, fewer patients in the fondaparinux group (0.7%) than in the placebo group (4.1%) required therapeutic doses of anticoagulant therapy. Supporting the adequacy of the dose of 2.5 mg, the efficacy of fondaparinux was evident within the first days after treatment initiation. Unlike previous studies with LMWH using shorter courses of treatment [40,43], similar risk reductions were observed one month after fondaparinux discontinuation (day 77, Table 2). The efficacy of fondaparinux was consistent across all the subgroups examined (Fig. 1). Fondaparinux was well tolerated, notably in terms of bleeding events (Table 2). On the basis of all these results, fondaparinux was granted a European MA for the treatment of isolated SVT [50].

Table 2
Main efficacy and safety results of the CALISTO study [4].

Efficacy	Fondaparinux (N = 1502)n (%)	Placebo (N = 1500)n (%)	Relative risk % (95% confidence interval)	p
<i>Efficacy by Day 47</i>				
Primary composite outcome	13 (0.9)	88 (5.9)	0.15 (0.08 to 0.26)	<0.001
Death ^a	2 (0.1)	1 (0.1)	1.99 (0.18 to 21.87)	1.000
Pulmonary embolism ^b	0 (0.0)	5 (0.3)	–	0.031
Deep-vein thrombosis ^c	3 (0.2)	18 (1.2)	0.17 (0.05 to 0.56)	<0.001
Extension of superficial-vein thrombosis to saphenofemoral junction	4 (0.3)	51 (3.4)	0.08 (0.03 to 0.22)	<0.001
Recurrence of superficial-vein thrombosis	5 (0.3)	24 (1.6)	0.21 (0.08 to 0.54)	<0.001
Deep-vein thrombosis or pulmonary embolism	3 (0.2)	20 (1.3)	0.15 (0.05 to 0.50)	<0.001
Surgery for superficial-vein thrombosis	11 (0.7)	57 (3.8)	0.19 (0.10 to 0.37)	<0.001
<i>Efficacy by Day 77</i>				
Composite outcome	18 (1.2)	94 (6.3)	0.19 (0.12 to 0.32)	<0.001
Death ^a	2 (0.1)	1 (0.1)	1.99 (0.18 to 21.87)	1.000
Pulmonary embolism ^b	0 (0.0)	6 (0.4)	–	0.015
Deep-vein thrombosis ^c	4 (0.3)	19 (1.3)	0.21 (0.07 to 0.62)	0.001
Extension of superficial-vein thrombosis to saphenofemoral junction	5 (0.3)	54 (3.6)	0.09 (0.04 to 0.23)	<0.001
Recurrence of superficial-vein thrombosis	8 (0.5)	26 (1.7)	0.31 (0.14 to 0.68)	0.002
Deep-vein thrombosis or pulmonary embolism	4 (0.3)	22 (1.5)	0.18 (0.06 to 0.53)	<0.001
Surgery for superficial-vein thrombosis	15 (1.0)	61 (4.1)	0.25 (0.14 to 0.43)	<0.001
Ligation of saphenofemoral junction	8 (0.5)	52 (3.5)	–	–
Safety outcomes up to Day 47				
	Fondaparinux (N = 1499)n (%)	Placebo (N = 1488)n (%)		
Major bleeding ^d	1 (0.1)	1 (0.1)	–	1.00
Clinically relevant non-major bleeding	5 (0.3)	8 (0.5)	–	–
Minor bleeding	9 (0.6)	6 (0.4)	–	–
Any bleeding	15 (1.0)	14 (0.9)	–	–

^a There were two deaths from cancer in the fondaparinux group and one death from acute heart failure in the placebo group.

^b No pulmonary embolism was fatal.

^c Proximal deep-vein thrombosis: 1 in the fondaparinux group and 10 in the placebo group.

^d One patient in the fondaparinux group had retinal bleeding resolving without functional consequences after the discontinuation of study treatment; one patient in the placebo group had epistaxis that necessitated medical intervention but resolved without sequelae.

An ancillary study assessing all types of symptomatic thromboembolic complications occurring in CALISTO was presented recently [22]. In this study we reported not only symptomatic SVT extensions to ≤ 3 cm from the saphenofemoral junction but also all other symptomatic SVT extensions. As for each component of the primary composite outcome, these extensions had to be documented and were blindly evaluated by an adjudication committee. Fondaparinux significantly lowered the rate of these extensions from 3.7% (56/1500) to 0.8% (12/1501) at Day 77, a reduction similar in magnitude to that of symptomatic extensions to ≤ 3 cm from the saphenofemoral junction. The total incidence of symptomatic thromboembolic events recorded at D77 was 9.4% in the placebo group versus 1.9% in the fondaparinux group [22].

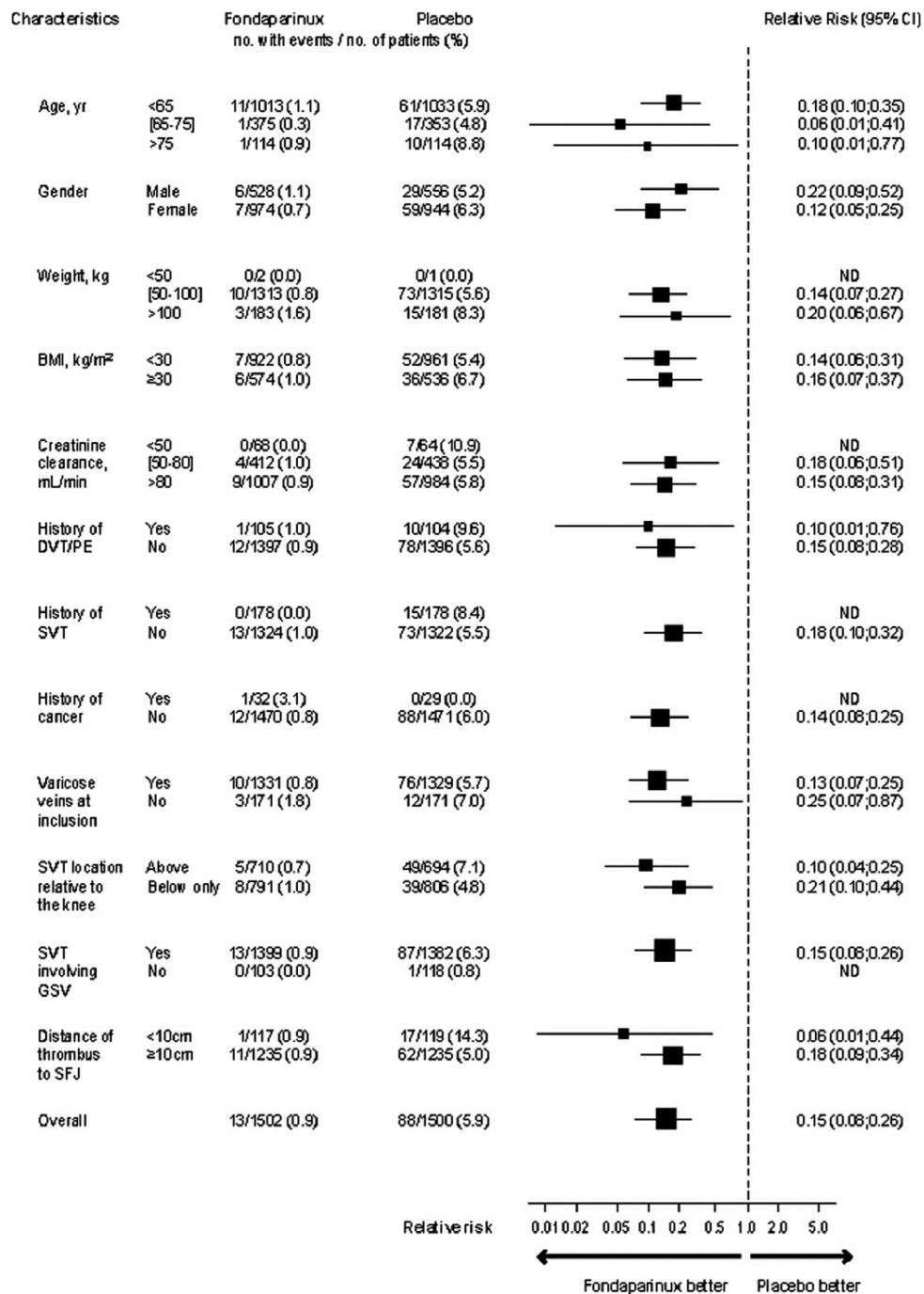


Fig. 1. CALISTO study: rates of the composite of all-cause death, symptomatic pulmonary embolism, symptomatic deep-vein thrombosis, and symptomatic superficial-vein thrombosis recurrence or extension, in prespecified subgroups at Day 47 [4]. BMI: body-mass index; DVT: deep-vein thrombosis; PE: pulmonary embolism; SVT: superficial-vein thrombosis; GSV: great saphenous vein; SFJ: saphenofemoral junction; ND: not determined.

Overall, the CALISTO trial was the first study to clearly demonstrate the benefit of an anticoagulant treatment on symptomatic and clinically relevant thromboembolic criteria in patients with lower-limb symptomatic isolated SVT. These results were well received by some [51–53], but others expressed health economic concerns [54,55]. However, the results of cost-effectiveness studies depend on the overall cost of managing the disease, which includes the cost of the drug treatment assessed but also other expenditures and may vary greatly from one country to another. For example, the cost of fondaparinux in the USA is currently close to five times higher than in Europe, where its cost may be further reduced once generics become available. Furthermore, the cost of empirical management (repeated ultrasonography examinations, various anticoagulant regimens) as implemented in routine practice before the results of CALISTO were published [3,8–11,19,33] should be taken into account. The cost of performing vein surgery in the event of extension to the saphenofemoral junction [3,8,9,11–13,19] should also be considered. Cost effectiveness studies based on individual countries rather than on a universal one-size-fits-all model are therefore needed. Extrapolation of the results of CALISTO to other potentially cheaper or more convenient treatments, such as UFH, LMWH or oral anticoagulants, is tempting [27], but this approach needs to be validated by suitable randomized studies to determine the appropriate doses and risk/benefit ratios of these treatments.

The feasibility of daily subcutaneous injection during 45 days has also been called into question [27]. However, this was demonstrated in CALISTO by the high rate of patient compliance (>98%), over 90% of patients self-injecting the study treatment throughout the trial [4]. Forty-five days of treatment might appear to be long, but previous studies with LMWH indicated that a treatment duration of 30 days or less was too short [40,43]. Furthermore, in CALISTO, no ‘catch-up’ or rebound phenomena were observed after discontinuation of the 45-day treatment [4]. Very recently, the results of the STEFLUX study were published [56]. The objective of this double-blind study was to compare different doses and durations of the LMWH parnaparin for the treatment of symptomatic lower limb SVT. The primary outcome was the composite of symptomatic and asymptomatic thromboembolic complications during the first 33 days with a 60-day follow-up. A total of 664 patients were included in three different groups. The results showed that intermediate-dose parnaparin for 30 days was superior to either a 30-day treatment with a prophylactic dose of this drug or a 10-day treatment with an intermediate dose. No major bleeding occurred. However, the event rate following treatment cessation was not negligible, being close to 7% across the three groups. The authors considered that this indicated the presence of patients at higher risk of complications, for whom a more prolonged treatment might be warranted. These data further support those obtained in CALISTO, particularly with regard to both the dose and the duration of treatment selected in this study.

Proposed new recommendations for the clinical management of patients with symptomatic isolated SVT

Based on all the evidence available, including the consistent results of newly published studies, new recommendations on the clinical management of patients with symptomatic isolated SVT of lower limbs may be proposed. These may be summarized as follows:

1. A complete compression ultrasound examination of the lower limbs should be performed, first, to confirm the condition, and second, to diagnose or rule out the presence of DVT; in addition, physicians should suspect and test for PE in patients with symptoms suggestive of this.
2. In the absence of any contraindication, once-daily 2.5 mg fondaparinux subcutaneously for 45 days should be prescribed to patients with a symptomatic isolated lower-limb SVT at least 5 cm long on ultrasonography, wherever the cost of treatment with fondaparinux is acceptable.
3. Fondaparinux should be prescribed on top of symptomatic treatments; as recommended for anticoagulant drugs, the concomitant use of oral NSAID should be discouraged [33].
4. Auto-injection should be encouraged and taught.
5. It is unnecessary to systematically repeat compression ultrasonography in the absence of symptom aggravation or new symptoms. In CALISTO, the benefit of fondaparinux was demonstrated without repeating this examination.

6. In the event of thrombus extension to the saphenofemoral junction (≤ 3 cm between the thrombus head and the saphenofemoral junction), anticoagulants at therapeutic doses or saphenofemoral ligation should be considered, depending on the usual practice in the country concerned.

Conflict of Interest Statement

Hervé Décousus was the chairman of the Steering Committee of the Calisto Study and Alain Leizorovicz was the co-chairman of this Committee. François Becker was involved in the reading of the Calisto CUS exams, and Isabelle Quéré was the National Coordinator of this study for France. This study was supported by a grant from GlaxoSmithKline. The other authors have no conflict of interest to declare.

Acknowledgements


The authors thank Noélie Buisson-Descombes for her assistance in translating this manuscript.

References

- [1] Decousus H, Epinat M, Guillot K, et al. Superficial vein thrombosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:393–7.
- [2] Leon L, Giannoukas AD, Dodd D, et al. Clinical significance of superficial vein thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29:10–7.
- [3] Decousus H, Quere I, Presles E, et al. POST (Prospective Observational Superficial Thrombophlebitis) Study Group. Superficial vein thrombosis and venous thromboembolism: a large prospective epidemiological study. *Ann Intern Med* 2010;152:218–24.
- [4] Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, et al. CALISTO Study Group. Fondaparinux in the treatment of lower-limb superficial-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2010;363:1222–32.
- [5] Di Minno G, Mannucci PM, Tufano A, et al. First Ambulatory Screening On Thromboembolism (fast) Study Group. The first ambulatory screening on thromboembolism: a multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2005;3:1459–66.
- [6] Kakkos SK, Lampropoulos G, Papadoulas S, et al. Seasonal variation in the incidence of superficial venous thrombophlebitis. *Thromb Res* 2010;126:98–102.
- [7] Totten HP. The surgical treatment of acute ascending superficial thrombophlebitis. *Angiology* 1965;16:37–42.
- [8] De Maeseneer MGRon behalf of the Thrombosis Guidelines Group of the Belgium Society on Thrombosis and Haemostasis and the Belgian Working Group on Angiology. Superficial thrombophlebitis of the lower limb: practical recommendations for diagnosis and treatment. *Acta Chir Belg* 2005;105:145–7.
- [9] Schulman S, Windstorm K. VTE and antithrombotic agents. In: *Läkemedelsboken 2005/2006*. Uppsala: Almqvist & Wiksell Tryckeri AB; 2005. p. 187–200.
- [10] Jeanneret C, Baldi T, Jenelten R. La thrombophlébite superficielle: une vue d'ensemble. Recommandé/accrédité par la Société Suisse de Médecine Générale et la Société Suisse de Médecine Interne. *Forum Med Suisse* 2006;6:190–5.
- [11] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Recommandations de bonne pratique. Prévention et traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse en médecine. Recommandations. Available at: <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations-de-bonne-pratique/Prevention-et-traitement-de-la-maladie-thromboembolique-veineuse-en-medicine-recommandations-de-bonne-pratique>; 2009.
- [12] Hill SL, Hancock DH, Webb TL. Thrombophlebitis of the great saphenous vein. Recommendations for treatment. *Phlebology* 2008;23:35–9.
- [13] Chengelis DL, Bendick PJ, Glover JL, et al. Progression of superficial venous thrombosis to deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 1996;24:745–9.
- [14] Gjores JE. Surgical therapy of ascending thrombophlebitis in the saphenous system. *Angiology* 1962;13:241–3.
- [15] Zollinger RW, Williams RD, Briggs DO. Problems in the diagnosis and treatment of thrombophlebitis. *Arch Surg* 1962;85: 34–40.
- [16] Foote RR. *Varicose veins*. London: Butterworth and Co., Ltd., The C.V. Mosby Co.; 1949.
- [17] Decousus H, Leizorovicz A. Superficial thrombophlebitis of the legs: still a lot to learn. *J Thromb Haemost* 2005;3:1149–51.
- [18] Verlato F, Zucchetto P, Prandoni P, et al. An unexpectedly high rate of pulmonary embolism in patients with superficial thrombophlebitis of the thigh. *J Vasc Surg* 1999;30:1113–5.
- [19] Galanaud JP, Genty C, Sevestre MA, et al, the OPTIMEV SFMV investigators. Predictive factors for concurrent deep-vein thrombosis and symptomatic venous thromboembolic recurrence in case of superficial venous thrombosis. The OPTIMEV study. *Thromb Haemost* 2011;105:31–9.
- [20] Samama MM, Dahl OE, Quinlan DJ, et al. Quantification of risk factors for venous thromboembolism: a preliminary study for the development of a risk assessment tool. *Haematologica* 2003;88:1410–21.
- [21] Dewar C, Panpher S. Incidence of deep vein thrombosis in patients diagnosed with superficial thrombophlebitis after presenting to an emergency department outpatient deep vein thrombosis service. *Emerg Med J* 2010;27:758–61.
- [22] Leizorovicz A, Prandoni P, Décousus H on behalf of the Steering Committee of the CALISTO Study. Fondaparinux reduces all types of symptomatic thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis in the legs: data from the CALISTO study. *Blood* Nov 2011;118:2310 (ASH Annual Meeting Abstracts).

- [23] Quenet S, Laporte S, Decousus H, et al, STENOX Group. Factors predictive of venous thrombotic complications in patients with isolated superficial vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2003;38:944–9.
- [24] van Langevelde K, Lijfering WM, Rosendaal FR, et al. Increased risk of venous thrombosis in persons with clinically diagnosed superficial vein thrombosis: results from the MEGA study. *Blood* 2011;118:4239–41.
- [25] van Langevelde K, Srámek A, Vincken PWJ, et al. Is deep-vein thrombosis always the origin of pulmonary embolism? Imaging of veins with a total-body direct thrombus MRI technique. *Blood* Nov 2011;118:2297 (ASH Annual Meeting Abstracts).
- [26] Marchiori A, Mosen L, Prandoni P. Superficial vein thrombosis: risk factors, diagnosis and treatment. *Semin Thromb Hemost* 2006;7:737–43.
- [27] Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:e419S–94S.
- [28] Quéré I, Leizorovicz, Galanaud JP, et al, for the POST study investigators. Superficial venous thrombosis and compression ultrasonography: The POST Study. *J Vasc Surg*; 2012, in press.
- [29] Prandoni P, Casiglia E, Tikhonoff V, Leizorovicz A, Decousus H, Calisto Investigators. The risk of subsequent cancer and arterial cardiovascular events in patients with superficial vein thrombosis in the legs. *Blood* 2011;118:4719–22.
- [30] Kearon C, Julian JA, Kovacs MJ, et al, ELATE Investigators. Influence of thrombophilia on risk of recurrent venous thromboembolism while on warfarin: results from a randomized trial. *Blood* 2008;112:4432–6.
- [31] Milio G, Siragusa S, Minà C, et al. Superficial venous thrombosis: prevalence of common genetic risk factors and their role on spreading to deep veins. *Thromb Res* 2008;123:194–9.
- [32] Quenet S, Laroche JP, Bertolotti L, et al. Value of a planned compression ultrasonography after an isolated superficial vein thrombosis: results from a prospective multicentre study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;13:233–7.
- [33] Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al, American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133(Suppl. 6):454S–545S.
- [34] Belcaro G, Cesarone MR, Dugall M, et al. Topical formulation of heparin is effective in reducing the symptoms of superficial venous thrombosis: a monocenter, observer-blind, placebo-controlled randomized study. *Panminerva Med* 2011;53(3 Suppl. 1):3–11.
- [35] Di Nisio M, Middeldorp S, Wichers IM. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD004982.
- [36] Bounameaux H, Righini M, Gal GL. Superficial thrombophlebitis of the legs: still a lot to learn. A rebuttal. *J Thromb Haemost* 2006;4:289. author reply: 290.
- [37] Titon JP, Auger D, Grange P, et al. Traitement curatif des thromboses veineuses superficielles par nadroparine calcique. Recherche posologique et comparaison à un anti-inflammatoire non stéroïdien. *Ann Cardiol Angéiol* 1994;43:160–6.
- [38] Belcaro G, Nicolaides AN, Errichi BM, et al. Superficial thrombophlebitis of the legs: a randomised, controlled follow-up study. *Angiology* 1999;50:523–9.
- [39] Marchiori A, Verlaio F, Sabbion P, et al. High versus low doses of unfractionated heparin for the treatment of superficial thrombophlebitis of the leg. A prospective, controlled, randomized study. *Haematologica* 2002;87:523–7.
- [40] The STENOX Study Group. A randomized double-blind comparison of low-molecular-weight heparin, a non-steroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial-vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2003;163:1657–63.
- [41] Lozano FS, Almazan A. Low-molecular-weight heparin versus saphenofemoral disconnection for the treatment of above-knee greater saphenous thrombophlebitis: a prospective study. *Vasc Endovascular Surg* 2003;37:415–20.
- [42] Gorski G, Szopinski P, Michalak J, et al. Liposomal heparin spray: a new formula in adjunctive treatment of superficial venous thrombosis. *Angiology* 2005;56:9–17.
- [43] The VESALIO Investigators Group. High vs. low doses of low-molecular-weight heparin for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs: a double-blind, randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005;3:1152–7.
- [44] Rathbun SW, Aston CE, Whitsett TL. A randomized trial of dalteparin compared with ibuprofen for the treatment of superficial thrombophlebitis. *J Thromb Haemost* 2012;10:833–9.
- [45] van Weert H, Dolan G, Wichers I, et al. Spontaneous superficial venous thrombophlebitis: does it increase risk for thromboembolism? A historic follow-up study in primary care. *J Fam Pract* 2006;55:52–7.
- [46] Cesarone MR, Belcaro G, Agus G, et al. Management of superficial vein thrombosis and thrombophlebitis: status and expert opinion document. *Angiology* 2007;58(Suppl. 1):7S–15S.
- [47] Wichers IM, Haighton M, Buller HR, et al. A retrospective analysis of patients treated for superficial vein thrombosis. *Neth J Med* 2008;66:423–7.
- [48] Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI, et al. Fondaparinux versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery. A meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med* 2002;162:1833–40.
- [49] Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Fifth organization to assess strategies in acute ischemic syndromes investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354:1464–76.
- [50] European Medicines Agency. Assessment report for Arixtra (fondaparinux sodium). Procedure no. EMEA/H/C/00403/1/0045. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000403/WC500097707.pdf.
- [51] Kitchens CS. How I treat superficial venous thrombosis. *Blood* 2011;117:39–44.
- [52] Bozzato S, Rancan E, Ageno W. Fondaparinux for the treatment of superficial vein thrombosis in the legs: the CALISTO study. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:835–7. Epub 2011 Jan 20.
- [53] Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Mar 14;3:CD004982.
- [54] Goldman L, Ginsberg J. Superficial phlebitis and phase 3.5 trials. *N Engl J Med* 2010;363:1278–80.
- [55] Blondon M, Righini M, Bounameaux H, et al. Fondaparinux for isolated superficial vein thrombosis of the legs: a cost-effectiveness analysis. *Chest* 2012;141:321–9.
- [56] Cosmi B, Filippini M, Tonti D, et al, on behalf of the STEFLUX Investigators. A randomized double blind study of low molecular weight heparin (parnaparin) for superficial vein thrombosis: stefflux (superficial thromboembolism and fluxum). *J Thromb Haemost* 2012 [Epub ahead of print].


3. Communication orale : Congrès CNGE, Lyon 2012



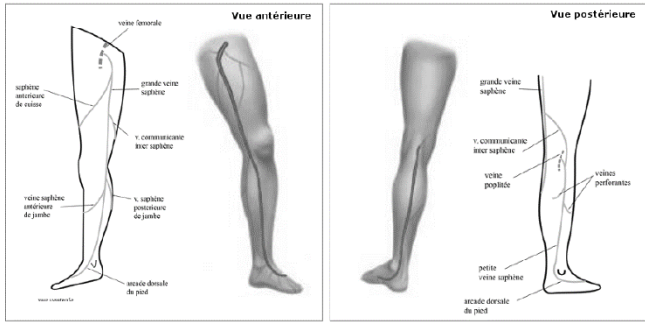
Epidémiologie, diagnostic, et traitement des thromboses veineuses superficielles des membres inférieurs

Paul Frappé
DMG de Saint-Etienne

H. Decousus, P. Frappé, S. Accassat, L. Bertaletti, A. Buchmüller, B. Seffert, A. Merah, F. Becker, I. Queré, A. Leizorovicz. Epidemiology, diagnosis, treatment and management of superficial-vein thrombosis of the legs. Best Practice & Research Clinical Haematology 2012;25(3):275-84.



La TVS

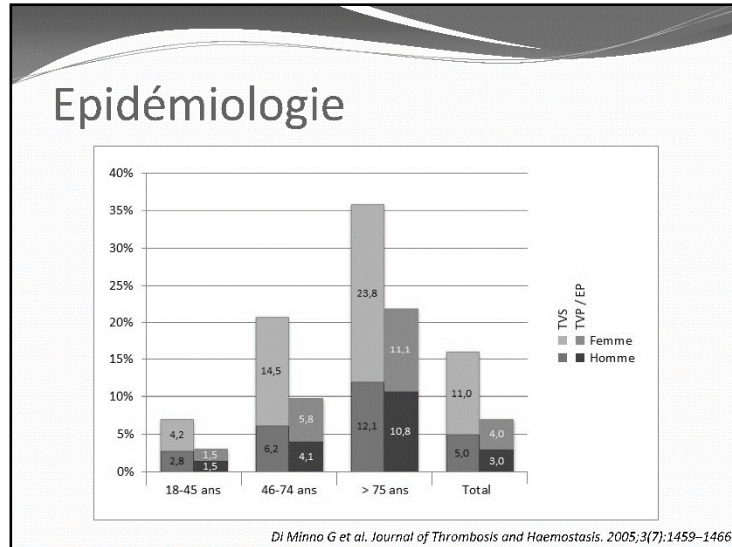


Vue antérieure





- veine fémorale
- saphène antérieure de cuisse
- grande veine saphène
- veine communicante inter-saphène
- veine saphène antérieure de jambe
- saphène postérieure de jambe
- artère dorsale du pied

Vue postérieure

- grande veine saphène
- veine communicante inter-saphène
- veine postérieure
- veines perforantes
- petite veine saphène
- artère dorsale du pied





Etude POST

-  Déterminer le nombre d'EVEV symptomatiques à 3 mois
-  Patients présentant TVS symptomatique >5 cm
-  Etude observationnelle nationale 2005-2006
96 centres (17 hôpitaux)
-  844 TVS : 25% associées à TVP/EP
634 TVS isolées : 90% sous traitement anticoagulant
A 3 mois: 8% d'évènements thromboemboliques

Decousus H et al. Ann Intern Med. 2010;152(4):218-24.


Diagnostic




- Femme + 60 ans + surpoids + varices = 
- Signes physiques :
 - Cordon induré palpable
 - Erythème
 - Chaleur locale
 - Œdème
- Echo-Doppler systématique



© François Baudier


Etude STENOX




-  Comparer l'efficacité de 10 jours de

Enoxaparine 40 mg
Enoxaparine selon poids
Tenoxicam
Placebo
-  427 patients présentant une TVS isolée > 5 cm
-  Essai randomisé en double aveugle
-  Nombre d'EDEV symptomatiques ou non :
 - À 12 jours: différence significative
 - À 3 mois: pas de différence significative

STENOX study group. Arch Intern Med. 2003;163(14):1657-63.

Etude VESALIO

-  Comparer l'efficacité de 1 mois de

Nadroparine 0,30
Nadroparine selon poids
-  163 patients présentant une TVS isolée > 5 cm
-  Essai randomisé en double aveugle
-  Nombre d'ETEVS symptomatiques ou non :
 - À 3 mois : Pas de différence significative.

Prandoni P et al. J Thromb Haemost. 2005;3(6):1152-7.

Prise en charge


- **ACCP 2008**




 - HBPM ou HNF ≥ 4 semaines 2B
 - Pas d'AINS per os avec un anticoagulant 2B
 - Traitement médical plutôt que chirurgical 1B
- **AFSSAPS 2009**

 - Compression veineuse par bandage AP
 - HBPM ou fondaparinux (prophylactique) 7 à 30 jours C / AP
 - Pas d'AINS per os, C
 - Pas d'anticoagulants à dose curative (sauf extension)
 - Pas de chirurgie (sauf extension).

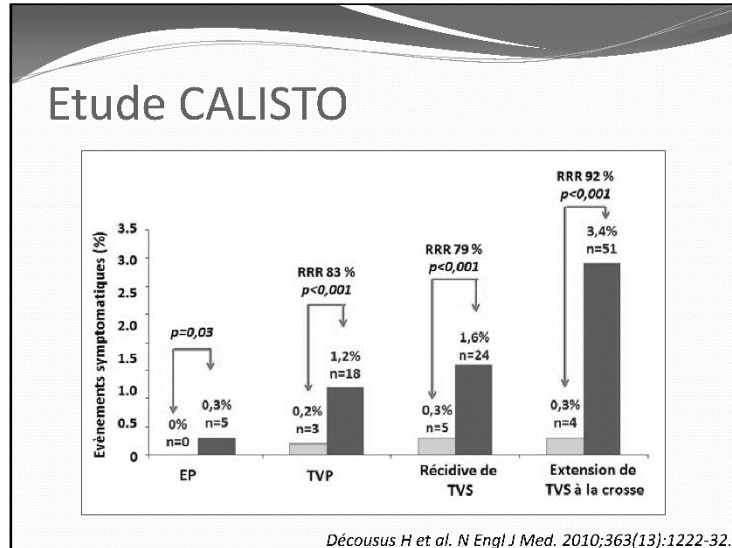
Kearon C et al. Chest. 2008;133(6 Suppl):454S-545S.
AFSSAPS. Prévention et traitement de la MTEV en médecine. 2009.

Etude CALISTO

-  Comparer l'efficacité de 45 jours de

Fondaparinux 2,5 mg
Placebo
-  3002 patients présentant une TVS symptomatique isolée
-  Essai randomisé en double aveugle 2007-2009
Suivi 75 jours
-  EP + TVP + extensions de TVS + récurrences de TVS + décès à J47:
 - RRR= 85% [74-92], $p < 0,001$, NNT=20
 - Pas de différence sur les complications hémorragiques
 - Persistance de l'effet à J77.

Décousus H et al. N Engl J Med. 2010;363(13):1222-32.



Propositions

- Echographie Doppler systématique
 - Devant toute suspicion de TVS
- Fondaparinux 2,5mg pendant 45 jours
 - Devant une TVS isolée >5cm si pas de CI et coût acceptable
- Encourager l'autoinjection
- Pas d'AINS oraux avec un anticoagulant
- Pas de doppler de suivi
 - Sauf aggravation ou nouveaux symptômes
- TVS à 3 cm ou moins de la jonction
 - Anticoagulant à dose curative ou ligature saphénofémorale

Histoire de la publication

- Nouvelles données de la science (POST / CALISTO)
- Equipe de recherche reconnue sur la thématique
- Demande de l'éditeur
- Avis d'expert

Location in article	Query / Remark: Click on the Q link to find the query's location in text Please insert your reply or correction at the corresponding line in the proof
Q1	Please check the affiliation and please provide the 'Professional job title' for all the authors as it is necessary as per the journal stylesheet.
Q2	Please provide the 'Conflict of interest statement' as it is necessary as per the journal stylesheet.
Q3	Please update Ref. [28].
Q4	Please check the layout of the Tables and correct if necessary.
Q5	Please check the figure caption and correct if necessary.
Q6	Please confirm that given names and surnames have been identified correctly.
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: flex; align-items: center;"> Please check this box if you have no corrections to make to the PDF file <input data-bbox="790 792 831 828" type="checkbox"/> </div>	


Merci de votre attention

LIENS D'INTÉRÊTS

- L'étude CALISTO était financée par GlaxoSmithKline :
 - Hervé Décousus : président du comité directeur
 - Alain Leizorovicz : co-président du comité directeur
 - François Becker : comité de lecture des dopplers
 - Isabelle Quéré : coordinatrice nationale pour la France.
- Les autres auteurs ne déclarent pas de conflit d'intérêt.

En pratique ?

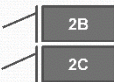
- **Prescrire**
 - Pas d'effet sur la mortalité, peu d'EP, risque hémorragique connu
 ⇨ Se passer d'anticoagulant sauf chez personnes à risque
- **Etude coût-efficacité**
 - Fondaparinux 45 jours = 500 000 \$ par QALY gagné
 - Discussion:
 - Prix de la molécule (USA, générique),
 - Auto-injections,
 - Pratiques habituelles et leurs complications
 - Possibilité de cibler les patients à risque



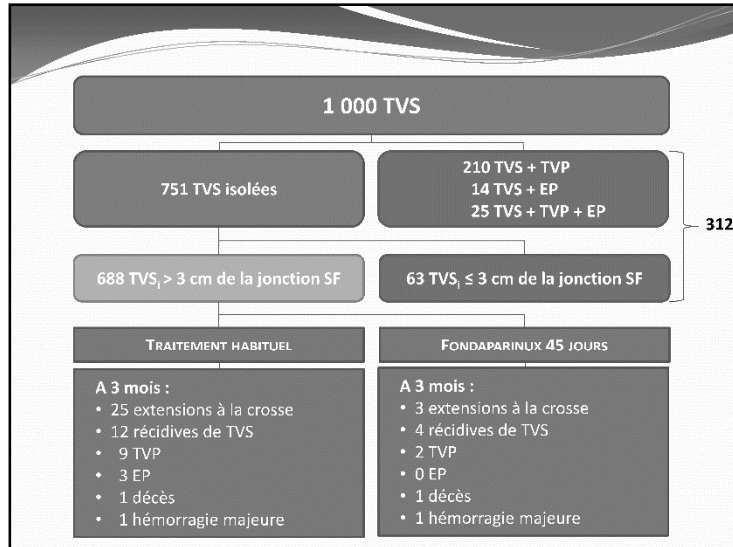
*Prescrire 2011;31(333):529-30.
Blondon M et al. Chest 2012;141:321-9.*

En pratique ?

- **Commission de transparence 2011**
 - CALISTO = population particulière :
 pas d'ATCD TEV récents, pas d'ATCD de cancer, etc.
 ⇨ SMR modéré, ASMR V
 ⇨ Pas de données lorsque : TVS < 5cm, IH sévère, <18 ans, <50 kg
- **Cochrane 2012**
 - Fondaparinux prophylactique 6 semaines est une option valide
- **ACCP 2012**
 - TVS >5cm : HBPM ou fondaparinux 45 jours
 - Si traitement: Fondaparinux 2,5mg plutôt que HBPM



*HAS. Arixtra 2,5mg. Juin 2011.
Di Nisio M et al. Cochrane Database Syst Rev 2012;3:CD004982.
Kearon C et al. Chest 2012;141: e419S-94S.*



4. Article 3 : Revue du Praticien, 2011

Laurent Bertoletti^{1,2,3}
Paul Frappé^{1,4}
Alain Leizorovicz⁵
Isabelle Quéré⁶
François Becker⁷
Nathalie Moulin^{1,2,3}
Hervé Decousus^{1,2,3}

Épidémiologie et traitement des thromboses veineuses superficielles des membres inférieurs

La gravité des thromboses touchant le réseau veineux profond est reconnue de tous. Inversement, la gravité potentielle des thromboses touchant le réseau veineux superficiel est encore perçue de façon très diverse. Pourtant, des données récentes démontrent que les thromboses veineuses superficielles ne sont pas aussi bénignes qu'on pouvait le croire.

Les différents termes utilisés pour décrire les thromboses veineuses superficielles (TVS) témoignent du flou qui les entoure : paraplébite, phlébite superficielle, thrombo-phlébite superficielle, thrombose veineuse superficielle, etc. À côté des thromboses iatrogéniques survenant du fait d'une voie veineuse périphérique, les thromboses veineuses superficielles des membres inférieurs ont longtemps été considérées comme des pathologies bénignes relevant simplement d'un traitement symptomatique.^{1, 2} Des données épidémiologiques françaises récentes (études POST³ et OPTIMEV⁴) viennent de démontrer la potentielle gravité de ces thromboses, pour lesquelles le terme de « thrombose veineuse superficielle » doit désormais être préféré. POST (*Prospective Observational Superficial Thrombophlebitis*)³ correspond à une cohorte prospective de 844 patients consultant un médecin vasculaire pour une thrombose veineuse superficielle des membres inférieurs confirmée à l'échodoppler. OPTIMEV est une autre cohorte prospective ayant inclus aussi des patients consultant un médecin vasculaire pour suspicion de thrombose veineuse profonde (TVP), d'embolie pulmonaire (EP) et/ou de thrombose veineuse superficielle, une thrombose veineuse superficielle ayant été confirmée chez 788 d'entre eux.⁴

Ces deux études ont par ailleurs mis en évidence une grande hétérogénéité de prise en charge thérapeutique de la thrombose veineuse superficielle isolée, sans thrombose profonde ni embolie pulmonaire initialement associées. La publication récente de l'étude CALISTO,⁵ comparant un anticoagulant, le fondaparinux, à dose préventive à un placebo chez des patients ayant une thrombose veineuse superficielle isolée, devrait permettre de

Ce qui est nouveau

Un patient sur 4 ayant une thrombose veineuse superficielle des membres inférieurs a également une thrombose veineuse profonde et/ou une embolie pulmonaire symptomatique concomitante(s).

Près de 8 % des patients ayant une thrombose veineuse superficielle isolée, sans thrombose veineuse profonde ni embolie pulmonaire concomitante(s), ont 3 mois plus tard un nouvel événement thromboembolique symptomatique (embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, extension ou récidive de thrombose superficielle). ●●●

¹ Groupe de recherche sur la thrombose, université Jean-Monnet, Saint-Étienne ;
² CIC-CIE3, Inserm, Saint-Étienne ;
³ Service de médecine et thérapeutique, CHU de Saint-Étienne, hôpital Nord, 42022 Saint-Étienne ;
⁴ Service universitaire de médecine générale, université Jean-Monnet, Saint-Étienne ;
⁵ Service de pharmacologie clinique, faculté Laënnec, Lyon ;
⁶ Service des maladies vasculaires, hôpital Saint-Éloi, Montpellier ;
⁷ 74400 Chamonix
herve.decousus@chu-st-etienne.fr

proposer des recommandations de prise en charge de ces patients avec un niveau de preuve meilleur qu'actuellement,^{6,7} avec l'objectif de prévenir la survenue d'une thrombose veineuse profonde et/ou d'une embolie pulmonaire secondaires à une thrombose veineuse superficielle.

Données épidémiologiques récentes

La prévalence de la thrombose veineuse superficielle serait le double de celle de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire réunies,⁸ mais son incidence exacte en France reste aujourd'hui inconnue.⁹

Les études POST et OPTIMEV n'ont pas permis de mesurer cette incidence mais elles ont, en revanche, apporté d'autres informations majeures sur l'épidémiologie de la thrombose veineuse superficielle. Elles ont en effet montré que la population avec thrombose veineuse superficielle est principalement de sexe féminin (65 % environ), obèse (indice de masse corporelle à 30 kg/m² pour près de 1 patient sur 3), et avec un âge moyen aux alentours de 60 ans. Les facteurs de risque le plus fréquemment retrouvés sont des varices des membres inférieurs (plus de 80 % des patients inclus dans POST) et des antécédents de thrombose veineuse, qu'elle soit superficielle (entre 12 et 36,5 % des patients) ou profonde (entre 7 et 20 % des patients). Une thrombophilie biologique connue n'a été retrouvée que chez 5,7 % des patients inclus dans POST. Le tableau clinique type est celui d'un cordon induré inflammatoire le long du trajet d'une veine superficielle d'un membre inférieur (fig. 1), touchant habituellement la grande veine saphène (60 à 80 % des cas) ou la petite veine saphène (10 à 20 % des cas).^{3,5} Une thrombose veineuse superficielle bilatérale était retrouvée chez 7,5 % des patients inclus dans POST.



FIGURE 1 Tableau clinique typique d'une thrombose veineuse superficielle des membres inférieurs.

Ce qui est nouveau (Suite)

••• Chez les patients ayant une thrombose veineuse superficielle isolée de plus 5 cm de long non située au niveau de la jonction saphéno-fémorale, et en l'absence de contre-indication, un traitement par fondaparinux (2,5 mg en 1 injection sous-cutanée/j pendant 30 à 45 jours, en l'absence de contre-indication) diminue de 85 % le risque d'avoir un événement thromboembolique symptomatique dans les 45 jours, sans augmentation du risque hémorragique.

Un résultat essentiel de POST a été de montrer que 25 % des 888 patients avec thrombose veineuse superficielle symptomatique avaient de façon concomitante une thrombose veineuse profonde découverte à l'échographie et/ou une embolie pulmonaire symptomatique confirmée par angiotomodensitométrie ou scintigraphie pulmonaires. Une thrombose veineuse profonde proximale était observée chez 10 % des 888 malades. En cas de thrombose veineuse profonde concomitante, celle-ci n'était contiguë à la thrombose superficielle qu'une fois sur 2. Ce taux élevé a été confirmé par les résultats d'OPTIMEV, où 29 % des patients avec thrombose veineuse superficielle avaient une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire concomitante. Dans les deux études, l'absence de varices, l'âge avancé, la présence d'un cancer actif, et le fait d'être hospitalisé étaient des facteurs prédictifs de thrombose veineuse profonde concomitante.

Une autre nouveauté mise en évidence par POST concerne l'évolution des 586 patients avec thrombose veineuse superficielle initialement isolée. Lors des 3 mois de suivi, l'incidence d'un nouvel événement thromboembolique a été élevée, de l'ordre de 10 % (58 sur 586 patients avec TVS isolée). Cet événement a été symptomatique dans la majeure partie des cas (46 sur 58), avec 15 thromboses veineuses profondes, 3 embolies pulmonaires, 10 récurrences de thrombose veineuse superficielle et 18 extensions de thrombose veineuse superficielle à la jonction saphéno-fémorale (situation considérée proche d'une TVP, v. infra). Le sexe masculin, les antécédents de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire, et l'absence de varices étaient associés à un risque augmenté de nouvel événement thromboembolique symptomatique durant les 3 mois de suivi dans POST. Le protocole prévoyait la réalisation d'un échodoppler veineux systématique 2 semaines après le diagnostic de la thrombose veineuse superficielle pour tous les patients avec thrombose veineuse superficielle isolée. Cet examen, réalisé chez 537 patients, a mis en évidence 12 événements asymptomatiques (TVP, extension ou récurrence de TVS), sans que cela permette de prédire la survenue des 46 événements symptoma-

Principaux résultats de l'étude CALISTO				
Critères d'efficacité	Fondaparinux (N = 1 502) n (%)	Placebo (N = 1 500) n (%)	Risque relatif % (IC à 95 %)	Valeur de p
Critère composite	13 (0,9)	88 (5,9)	0,15 (0,08-0,26)	< 0,001
Décès*	2 (0,1)	1 (0,1)	1,99 (0,18-21,87)	1,000
EP	0 (0)	5 (0,3)	—	0,031
TVP**	3 (0,2)	18 (1,2)	0,17 (0,05-0,56)	< 0,001
Extension de la TVS à la jonction SF ***	4 (0,3)	51 (3,4)	0,08 (0,03-0,22)	< 0,001
Récidive de TVS	5 (0,3)	24 (1,6)	0,21 (0,08-0,54)	< 0,001
TVP ou EP	3 (0,2)	20 (1,3)	0,15 (0,05-0,50)	< 0,001
Tolérance	Fondaparinux (N = 1 499) n (%)	Placebo (N = 1 488) n (%)	Risque relatif % (IC à 95 %)	Valeur de p
Hémorragies majeures****	1 (0,1)	1 (0,1)	—	—
Toutes hémorragies	15 (1)	14 (0,9)	—	—

D'après la réf. 5.

EP : embolie pulmonaire ; IC : intervalle de confiance ; TVP : thrombose veineuse profonde ; TVS : thrombose veineuse superficielle.

* Deux décès par cancer dans le groupe « fondaparinux » et un décès par insuffisance cardiaque aiguë dans le groupe « placebo ».

** dont 11 TVP proximales : 1 dans le groupe « fondaparinux » et 10 dans le groupe « placebo ».

*** Jonction SF : jonction saphéno-fémorale.

**** Aucune hémorragie fatale.

tiques observés. Ces résultats sont d'autant plus notables que plus de 90 % des malades de POST ont reçu des héparines de bas poids moléculaire, à dose curative dans 63 % des cas, pour des durées très variables.

Ces données récentes montrent que la thrombose veineuse superficielle n'est pas aussi bénigne qu'on pouvait le croire. Elle peut être associée à une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire symptomatique chez 25 à 29 % des patients. Il est donc nécessaire d'adresser tout patient suspect de thrombose veineuse superficielle des membres inférieurs à un médecin vasculaire pour un échodoppler, afin de confirmer le diagnostic mais aussi de dépister une thrombose veineuse profonde associée. Le praticien doit également rechercher systématiquement des signes cliniques pouvant faire évoquer une embolie pulmonaire associée qu'il faut alors confirmer.

Chez les patients avec thrombose veineuse superficielle isolée, le taux élevé de nouveaux événements thromboemboliques est donc problématique, de même que le flou quant à leur prise en

charge thérapeutique. L'étude CALISTO⁵ permet de proposer une clarification de cette dernière et de diminuer le nombre de thromboses veineuses profondes et/ou embolies pulmonaires secondaires à une thrombose veineuse superficielle.

Prise en charge d'une thrombose veineuse superficielle

Chez les patients ayant une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire concomitante à la thrombose veineuse superficielle, la prise en charge repose sur le traitement conventionnel de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire, par anticoagulants à dose curative.^{7,10}

Chez les patients ayant une thrombose veineuse superficielle avec extension à la jonction saphéno-fémorale, malgré l'absence de données validées, un traitement anticoagulant à dose curative ou une chirurgie par ligature de cette jonction sont habituellement préconisés car cette situation est considérée comme à très haut risque de thrombose veineuse profonde proximale et d'embolie pulmonaire.⁷

Chez les patients avec thrombose veineuse superficielle isolée et sans extension à la jonction, il n'existait jusqu'à présent aucune recommandation thérapeutique validée avec un haut niveau de preuve, faute d'études suffisamment solides sur le plan méthodologique. Cela explique la prise en charge très hétérogène des patients avec thrombose veineuse superficielle isolée observée dans POST et OPTIMEV.

CALISTO, étude internationale randomisée en double aveugle, a comparé un traitement par fondaparinux à dose prophylactique (2,5 mg, 1 injection sous-cutanée par jour, pendant 45 jours) à un placebo chez 3002 patients avec thrombose veineuse superficielle isolée à l'échodoppler. Pour être inclus, les patients devaient avoir une thrombose veineuse superficielle aiguë et symptomatique à un membre inférieur, d'au moins 5 cm de longueur et localisée à plus de 3 cm de la jonction saphéno-fémorale (c'est-à-dire n'entrant pas dans la crosse de la grande veine saphène). Les principaux critères d'exclusion étaient les suivants : indication formelle de traitement anticoagulant (TVP ou EP concomitante ou dans les 6 mois, TVS dans les 3 mois ou située à moins de 3 cm de la jonction saphéno-fémorale, ou cancer traité dans les 6 derniers mois), ou contre-indication potentielle au fondaparinux (femmes enceintes ou en âge de procréer et sans moyen de contraception, insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min, thrombopénie avec plaquettes < 100 000 par mm³ et insuffisance hépatique sévère). Le critère de jugement principal reposait sur la survenue des événements symptomatiques suivants : décès toute cause, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, et extension à la jonction saphéno-fémorale ou récurrence de la thrombose veineuse superficielle, jusqu'au 47^e jour de traitement. Aucun examen échographique intermédiaire n'a été programmé de façon systématique. Le critère principal de tolérance était la survenue d'hémorragies majeures au 47^e jour. Les traitements symptomatiques (anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS] en pommade, compression élastique et antalgiques) étaient autorisés dans les deux groupes étudiés. Les AINS par voie orale étaient contre-indiqués. Un suivi de 1 mois a été prévu après l'arrêt du traitement à l'étude.

Les principaux résultats de CALISTO sont présentés dans le tableau ci-contre. Parmi les 1500 patients ayant reçu le placebo, 88 (5,9 %) ont présenté le critère de jugement : 5 embolies pulmonaires, 18 thromboses veineuses profondes (10 TVP proximales), 24 récurrences de thrombose veineuse superficielle et 51 extensions à la jonction saphéno-fémorale. Un patient est décédé. Parmi les 1502 patients ayant reçu le fondaparinux, 13 (0,9 %) ont présenté le critère de jugement : aucune embolie pulmonaire, 3 thromboses veineuses profondes (1 seule TVP proximale), 5 récurrences de thrombose veineuse superficielle et 4 extensions à la jonction saphéno-fémorale. Deux patients sont décédés. Le fondaparinux était ainsi associé à une réduction significative du critère composite de l'ordre de 85 %. Cette réduction restait significative et dans les mêmes proportions (de l'ordre de 85 %) pour chacun des critères de jugement pris séparément, décès excepté. Ce bénéfice a

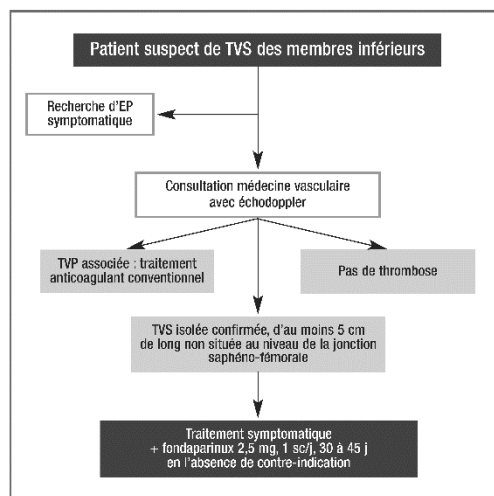


FIGURE 2 Proposition d'algorithme de prise en charge d'un patient suspect de thrombose veineuse superficielle des membres inférieurs. EP : embolie pulmonaire ; SC : voie sous-cutanée ; TVP : thrombose veineuse profonde ; TVS : thrombose veineuse superficielle.

POUR LA PRATIQUE

- » La thrombose veineuse superficielle des membres inférieurs est potentiellement grave.
- » La réalisation systématique d'un échodoppler et la recherche de signes cliniques d'embolie pulmonaire sont justifiées en cas de thrombose veineuse superficielle par l'association 1 fois sur 4 à une thrombose veineuse profonde et/ou à une embolie pulmonaire.
- » Chez les patients ayant une thrombose veineuse superficielle isolée de plus de 5 cm de long non située au niveau de la jonction saphéno-fémorale et en l'absence de contre-indication, le fondaparinux à 2,5 mg, en une injection sous-cutanée par jour pendant 30 à 45 jours, permet d'éviter une complication thromboembolique symptomatique (embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, extension ou récurrence de thrombose veineuse superficielle) pour 20 patients traités dans les 45 jours, sans augmentation du risque hémorragique.
- » Ce traitement est réalisable par auto-injection dans la plupart des cas et peut être associé aux traitements symptomatiques de la thrombose veineuse superficielle (AINS en pommade, antalgiques et compression élastique). Les AINS par voie orale sont eux contre-indiqués avec le fondaparinux.
- » En l'absence d'aggravation clinique ou d'apparition de nouveaux symptômes, il n'y a pas de place pour un contrôle systématique de l'échodoppler pendant la prescription du traitement.

été retrouvé quel que soit le sous-groupe de malades étudié. Aucun effet rebond n'a pu être mis en évidence dans le mois suivant l'arrêt du traitement. Sur le plan des effets secondaires, il n'y a pas eu de différence en termes d'hémorragie majeure entre les deux groupes (une hémorragie majeure dans chaque bras, soit 0,1 % [v. tableau]). Notons que l'auto-injection de fondaparinux a été possible chez plus de 90 % des patients. Le nombre de patients à traiter pour éviter une embolie pulmonaire symptomatique est similaire à celui justifiant la prévention de la maladie veineuse thromboembolique chez les patients « médicaux ».

Aussi, suivant les résultats de l'étude CALISTO, il semble possible, en cas suspicion de thrombose veineuse superficielle, de proposer l'algorithme illustré dans la figure 2.

Conclusion

En conclusion, la thrombose veineuse superficielle des membres inférieurs n'est pas toujours une pathologie bénigne. Si le diagnostic clinique peut sembler évident, le praticien doit se méfier d'une thrombose veineuse profonde et ou d'une embolie pulmonaire concomitante, retrouvées chez un quart des patients. Tous les patients suspects de thrombose veineuse superficielle doivent bénéficier d'un échodoppler réalisé dans un service de médecine vasculaire. Si le diagnostic de thrombose veineuse superficielle isolée est confirmé et en l'absence de contre-indication, un traitement par fondaparinux à 2,5 mg, une fois par jour pendant 30 à 45 jours, si possible en auto-injection, constitue une thérapeutique efficace et sûre, susceptible de diminuer de 85 % le risque de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire pendant les 3 mois suivants. L'incidence de la thrombose veineuse superficielle dans la population générale reste à déterminer. •

SUMMARY Epidemiologic and therapeutic advances in superficial venous thrombosis of the legs

Thromboses affecting venous superficial system have been considered as benign diseases. Recent studies demonstrate that they might be associated with more severe venous events (as deep venous thrombosis [DVT] or pulmonary embolism [PE]), initially or during 3-month follow-up. The POST study presents clinical evolution of 844 patients with superficial venous thrombosis (SVT) of lower limbs. Of note, concomitant DVT and/or symptomatic PE were initially found in one quarter of them. Among the 586 patients with isolated SVT (i. e. without DVT or symptomatic PE, and at more than 3 cm of the saphenofemoral junction), 10 % presented with DVT, PE, recurrent or extensive SVT during the 3-month follow-up. These results, as the heterogeneous therapeutic management, were confirmed by another cohort study (OPTIMEV). In the CALISTO study, Fondaparinux, at a dose of 2.5 mg once a day for 45 days was effective in the treatment of patients with isolated SVT of the legs and did not have serious side effects. In absence of contra-indication, this treatment may be preferred in patients with confirmed isolated SVT of lower limb.

RÉSUMÉ Épidémiologie et traitement des thromboses veineuses superficielles des membres inférieurs

Les thromboses touchant le réseau veineux superficiel ont longtemps été considérées comme bénignes. De récentes études de cohorte démontrant en fait la potentielle gravité des thromboses veineuses superficielles des membres inférieurs, POST présente l'évolution clinique de 844 patients vus en médecine vasculaire pour une suspicion de thrombose veineuse superficielle. Tous les patients avec thrombose veineuse superficielle d'au moins 5 cm de long étaient suivis pendant 3 mois. Étonnamment, un quart des patients avaient de façon concomitante une thrombose veineuse profonde (1 fois sur 2 en continuité avec la thrombose veineuse superficielle) et/ou une embolie pulmonaire symptomatique objectivée, justifiant un traitement anticoagulant à dose curative. Parmi les 586 autres patients, avec thrombose veineuse superficielle isolée (c'est à dire sans thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire symptomatique concomitante, 10 % vont avoir un nouvel événement thromboembolique dans les 3 mois de suivi. Ces données, ainsi que l'hétérogénéité de la prise en charge thérapeutique, ont été confirmées par une autre étude de cohorte (OPTIMEV). L'étude CALISTO, réalisée en double aveugle contre placebo, a montré, en l'absence de contre-indication, l'efficacité et la sécurité d'emploi du fondaparinux, à la dose de 2,5 mg, en une injection sous-cutanée par jour pendant 30 à 45 jours, chez les patients avec thrombose veineuse superficielle isolée, à distance de la jonction saphéno-fémorale, en l'absence de contre-indications.

RÉFÉRENCES

1. Becker F. Thromboses veineuses superficielles des membres inférieurs. Rev Prat 1996;46:1225-8.
2. Becker F. Thrombose veineuse superficielle et thrombose veineuse profonde: maladies distinctes ou continuum ? STV 1994;6403-5.
3. Decousus H, Quéré I, Preslee E, et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism. Ann Intern Med 2010;152:218-4.
4. Galanaud JP, Genty C, Sevestre MA, et al. Predictive factors for concurrent deep-vein thrombosis and symptomatic venous thromboembolic recurrence in case of superficial venous thrombosis. The OPTIMEV study. Thromb Haemost 2011;105:31-9.
5. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. N Engl J Med 2010;363:1222-32.
6. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (9th ed.). Chest 2008;133:S454-45.
7. Mismetti P, Baud JM, Becker F, et al. Recommandations de bonne pratique : prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine. J Mal Vasc 2010;35:127-36.
8. Di Minno G, Mannucci PM, Tufano A, et al. The first ambulatory screening on thromboembolism: a multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. J Thromb Haemost 2005;3:1459-66.
9. Decousus H, Epinat M, Guillot K, Quenet S, Boissier C, Tardy B. Superficial vein thrombosis: risk factors, diagnosis, and treatment. Curr Opin Pulm Med 2003;9:393-7.
10. Bertolotti L, Mismetti P. Traitement anticoagulant initial de l'embolie pulmonaire. Rev Mal Resp 2011;28:216-26.

Laurent Bertolotti, Paul Frappé et Nathalie Moulin déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.
Hervé Decousus déclare participer ou avoir participé à des interventions ponctuelles et avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès, par GSK.
François Becker déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (étude CALISTO) pour GSK.
Alain Leizorovicz déclare participer ou avoir participé à des interventions ponctuelles pour les entreprises GSK, Sanofi, Leo, BMS, Bayer, Boehringer Ingelheim.
Isabelle Quéré déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts.

5. Article 4 : Revue de Médecine Interne, 2012



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Données récentes sur l'épidémiologie, le diagnostic et le traitement des thromboses veineuses superficielles des membres inférieurs

Recent findings in the epidemiology, diagnosis and treatment of lower-limb superficial-vein thrombosis

H. Decousus^{a,b,c,*}, S. Accasat^{a,b,c}, A. El Jaouhari^d, P. Frappé^e, L. Bertoletti^{a,b,c}

^a CIC-EC Inserm, CIE3, CHU de Saint-Étienne, 42055 Saint-Étienne, France

^b EA 3065, université Jean-Monnet, 42023 Saint-Étienne, France

^c Service de médecine et thérapeutique, centre hospitalier universitaire de Saint-Étienne, 42055 Saint-Étienne, France

^d Service de médecine vasculaire, centre hospitalier universitaire de Saint-Étienne, 42055 Saint-Étienne, France

^e Service universitaire de médecine générale, université Jean-Monnet, 42023 Saint-Étienne, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 30 mars 2012

Mots clés :

Thrombose veineuse superficielle

Thrombose veineuse profonde

Embolie pulmonaire

Écho-doppler

Veineux

Traitement anticoagulant

Keywords:

Superficial-vein thrombosis

Deep-vein thrombosis

Pulmonary embolism

Venous ultrasonography

Anticoagulant treatment

1. Objectifs pédagogiques

Les objectifs pédagogiques sont comme suit:

- connaître les principales données épidémiologiques et facteurs étiologiques des thromboses veineuses superficielles ;
- connaître l'approche diagnostique et thérapeutiques des thromboses veineuses superficielles.

La thrombose veineuse superficielle des membres inférieurs (TVS) a longtemps été considérée comme bénigne ne relevant que d'un traitement purement symptomatique. Des données

épidémiologiques et thérapeutiques récentes devraient cependant modifier la prise en charge de cette pathologie.

2. Épidémiologie

La prévalence de ce type de thrombose serait le double de celles de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) réunies [1], mais son incidence réelle reste aujourd'hui inconnue. L'étude Post [2] n'a pas permis de mesurer cette incidence mais elle a apporté des informations nouvelles importantes. Cette étude prospective, conduite sur 844 patients avec TVS diagnostiquée par écho-doppler en milieu vasculaire, a montré qu'au moment du diagnostic initial 4 % des malades avaient une EP symptomatique, 10 % avaient une TVP proximale et 13 % une TVP distale isolée. Chez les patients avec TVS isolée sans EP ni TVP concomitantes, bien que 90 % de ces patients aient reçu un traitement anticoagulant (à doses thérapeutiques dans deux tiers des cas), 3,1 %

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : herve.decousus@chu-st-etienne.fr (H. Decousus).

ont présenté une TVP et/ou une EP symptomatique, 1,9% une récurrence de TVS et 3,3% une extension de la TVS initiale au cours des trois mois de suivi. L'ensemble de ces résultats a été confirmé par une autre étude publiée peu après [3]. Ces études montrent que la TVS est associée à un nombre important de complications thromboemboliques justifiant la réalisation d'essais thérapeutiques pour évaluer le rapport bénéfice/risque des anticoagulants dans cette indication.

3. Diagnostic positif

Le tableau clinique type est celui d'un cordon induré inflammatoire sur le trajet d'une veine superficielle (80% des cas la veine saphène interne) et le diagnostic de TVS est considéré comme un diagnostic de coup d'œil [4–6]. Il arrive cependant que la clinique ne soit pas aussi probante. Vu les résultats des études précitées et la fréquence des TVP associées au moment du diagnostic initial la réalisation d'un écho-doppler paraît aujourd'hui nécessaire pour confirmer le diagnostic mais surtout exclure une TVP concomitante.

4. Diagnostic étiologique

La TVS survient dans près de 80% des cas sur une veine variqueuse [2–6]. Elle peut être provoquée par le même type de facteurs que la TVP (voyage prolongé, grossesse, traitement hormonal, chirurgie...) mais survenir aussi de façon spontanée [4–6]. Classiquement, quand une TVS survient sur une veine non variqueuse, a fortiori si elle est spontanée et récidivante, il faut rechercher une thrombophilie et un cancer [4–6]. Le risque de cancer sous-jacent serait cependant plus faible que pour la TVP [7]. Devant ce type de TVS il faut aussi savoir évoquer la possibilité d'une maladie de système associée (maladie de Buerger, Behçet, syndrome des antiphospholipides) mais cette association est rare, présente dans seulement 2% des TVS tout venant [2–5].

5. Diagnostic évolutif

Les antécédents de TVP, l'âge avancé, l'absence de varices, la présence d'un cancer actif, le fait d'avoir une TVS proche de la jonction saphéno-femorale (SF) constituent autant de facteurs prédictifs du risque d'avoir une EP et/ou une TVP concomitante [2,3]. Concernant le risque de complications thromboemboliques symptomatiques à trois mois en cas de TVS isolée, les antécédents de TVP, l'âge avancé, l'obésité, le fait d'avoir une TVS proche de la jonction SF ou même uniquement au-dessus du genou semble représenter les principaux facteurs prédictifs [8]. Ces données, extraites de celles observées dans le groupe placebo de l'étude Calisto présentée au chapitre suivant [8], méritent confirmation en attendant les résultats d'une analyse multivariée en cours. Le cancer actif représentant l'une des contre-indications dans cette étude, ce facteur n'a pu être étudié.

6. Traitement

Depuis les années 1960, beaucoup de cliniciens prescrivait déjà des anticoagulants dans la TVS [9]. Le traitement anticoagulant des TVS isolées a depuis lors fait l'objet de plusieurs essais mais sur peu de malades et généralement avec une qualité méthodologique faible. Il n'y a eu qu'un seul essai en double insu contre placebo [10]. Une méta-analyse de ces différents essais a retrouvé une tendance en faveur de ce type de traitement mais le niveau de preuve était faible [11].

C'est dans ce contexte qu'a été réalisée l'étude Calisto [8]. Il s'agit d'un essai randomisé comparant en double insu le fondaparinux (Arixtra®) à un placebo chez 3002 patients avec TVS symptomatique isolée confirmée par écho-doppler. Le fondaparinux était

prescrit à la dose de 2,5 mg/j en sous-cutané pendant 45 jours. Les résultats montrent que ce traitement réduit de 85% ($p < 0,001$) un critère composite comprenant les événements symptomatiques suivants : décès toute cause, EP, TVP, récurrence ou extension à la jonction SF et cela sans augmentation du risque hémorragique ni effet rebond à l'arrêt du traitement. Ces résultats ont été bien reçus par certains [12,13] mais critiqués par d'autres [14,15]. La critique essentielle porte sur le rapport coût/bénéfice de ce traitement mais l'étude médico-économique réalisée n'a pris en compte que le prix du fondaparinux aux États-Unis alors que le prix en Europe de l'Ouest est près de cinq fois plus bas [15].

7. Conclusion

La TVS des membres inférieurs est associée à un nombre important de complications thromboemboliques. En cas de suspicion clinique la réalisation systématique d'un écho-doppler permet d'exclure une TVP concomitante. Une fois le diagnostic de TVS isolée confirmé la prescription d'un traitement anticoagulant à doses préventives permet de réduire ce type de complications sans augmentation du risque hémorragique.

Déclaration d'intérêts

Hervé Decousus a été le président du comité directeur de l'étude CALISTO sponsorisée par le laboratoire GSK. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Di Minno G, Mannucci PM, Tufano A, Palareti G, Moia M, Baccaglioni U, et al. First ambulatory screening on thromboembolism (fast) study group. The first ambulatory screening on thromboembolism: a multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2005;3:1459–66.
- [2] Decousus H, Quere I, Presles E, Becker F, Barrellier MT, Chanut M, et al. POST (Prospective observational superficial thrombophlebitis) study group. Superficial vein thrombosis and venous thromboembolism: a large prospective epidemiological study. *Ann Intern Med* 2010;152:218–24.
- [3] Galanaud JP, Genty C, Sevestre MA, Brisot D, Lausecker M, Gillet JL, et al. Predictive factors for concurrent deep-vein thrombosis and symptomatic venous thromboembolic recurrence in case of superficial venous thrombosis. The OPTI-MEV study. *Thromb Haemost* 2011;105:31–9.
- [4] Becker F. Thrombose veineuse superficielle des membres inférieurs. *Rev Prat* 1996;46:1225–58.
- [5] Decousus H, Epinat M, Guillot K, Quenet S, Boissier C, Tardy B. Superficial vein thrombosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:393–7.
- [6] Leon I, Giannoukas AD, Dodd D, Chan P, Labropoulos N. Clinical significance of superficial vein thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:10–7.
- [7] Prandoni P, Casiglia E, Tikhonoff V, Leizarovicz A, Decousus H, on behalf of the Calisto, et al. The risk of subsequent cancer and arterial cardiovascular events in patients with superficial vein thrombosis in the legs. *Blood* 2011;118:4719–22.
- [8] Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, Bauersachs RM, Boda Z, Brenner B, et al. Fondaparinux in the treatment of lower-limb superficial-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2010;363:1222–32.
- [9] Totten HP. The surgical treatment of acute ascending superficial thrombophlebitis. *Angiology* 1965;16:37–42.
- [10] The Stenox Study Group. A randomized double-blind comparison of low-molecular-weight heparin, a non-steroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial-vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2003;163:1657–63.
- [11] Di Nisio M, Middeldorp S, Wichers JM. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD004982.
- [12] Kitchens CS, How I. treat superficial venous thrombosis. *Blood* 2011;117:39–44.
- [13] Bozzato S, Rancan E, Ageno W. Fondaparinux for the treatment of superficial vein thrombosis in the legs: the CALISTO study. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:835–7.
- [14] Goldman L, Ginsberg J. Superficial phlebitis and phase 3.5 trials. *N Engl J Med* 2010;363:1278–80.
- [15] Blondon M, Righini M, Bounameaux H, Veenstra DL. Fondaparinux for isolated superficial vein thrombosis of the legs: a cost-effectiveness analysis. *Chest* 2012;141:321–9.

6. Article 5 : Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2014

ORIGINAL ARTICLE

Annual diagnosis rate of superficial vein thrombosis of the lower limbs: the STEPH community-based study

P. FRAPPÉ,*†‡ A. BUCHMULLER-CORDIER,*§ L. BERTOLETTI,*‡§ C. BONITHON-KOPP,¶
S. COUZAN,** P. LAFOND,†† A. LEIZOROVICZ,‡‡ A. MERAH,* E. PRESLES,* P. PREYNAT,**
B. TARDY*‡†† and H. DÉCOUSUS,*‡§ FOR THE STEPH STUDY GROUP¹

*INSERM, CIE3; †Département de Médecine Générale, Université Jean Monnet; ‡EA3065, Université Jean Monnet, PRES de Lyon; §Service de Médecine et Thérapeutique, CHU de Saint-Etienne, Saint-Etienne; ¶CIC-Epidémiologie clinique INSERM CIE1, Faculté de Médecine, Dijon; **Association Régionale de Médecine Vasculaire Rhône-Alpes; ††Service Urgence et SAMU, CHU de Saint-Etienne, Saint-Etienne; and ‡‡UMR 5558, Faculté RTH Laënnec, Lyon 1, France

To cite this article: Frappé P, Buchmuller-Cordier A, Bertolotti L, Bonithon-Kopp C, Couzan S, Lafond P, Leizorovicz A, Merah A, Presles E, Preynat P, Tardy B, Décousus H, for the STEPH Study Group. Annual diagnosis rate of superficial vein thrombosis of the lower limbs: the STEPH community-based study. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 831–8.

Summary. *Background:* The incidence of superficial vein thrombosis (SVT) in the general adult population remains unknown. *Objectives:* To assess the annual diagnosis rate of symptomatic, objectively confirmed lower limb SVT, associated or not with concomitant deep vein thrombosis and/or symptomatic pulmonary embolism. *Methods/patients:* We conducted, from November 14, 2011, to November 13, 2012, a multicenter, community-based study in the Saint-Etienne urban area, France, representing a population of 265 687 adult residents (according to the 2009 census). All 248 general practitioners located within the area were asked to refer any patient with clinically suspected lower limb acute SVT to a vascular physician for systematic compression ultrasonography. All 28 vascular physicians located within the area participated in the study. The annual diagnosis rate, with the corresponding 95% confidence interval (CI), was calculated as the number of patients with symptomatic, objectively confirmed SVT divided by the number of person-years at risk defined by population data of the area. All venous thromboembolic events were validated by an independent central adjudication committee. *Results:* Overall, 171 patients with symptomatic, confirmed SVT were reported. The

annual diagnosis rate was 0.64% (95% CI, 0.55%–0.74%), was higher in women, and increased with advancing age regardless of gender. Concomitant deep vein thrombosis (20 proximal) was observed in 42 patients (24.6% [95% CI, 18.3%–31.7%]), and concomitant symptomatic pulmonary embolism was observed in eight patients (4.7% [95% CI, 2.0%–9.0%]). *Conclusions:* This first community-based study showed that symptomatic SVT with confirmed diagnosis is a relatively common disease frequently associated with thromboembolic events in the deep venous system.

Keywords: epidemiology; population; saphenous vein; thrombosis; venous thromboembolism.

Correspondence: Hervé Décousus, CIC-EC INSERM, CIE3, Hôpital Nord, CHU de Saint-Etienne, 42055 Saint Etienne Cedex 2, France. Tel.: +33 4 77 42 76 37; fax: +33 4 77 12 78 20. E-mail: herve.decoucus@chu-st-etienne.fr

¹See Appendix for full list of contributors.

Clinical Trial Registration: ClinicalTrials.gov NCT01501175

Received 27 January 2014

Manuscript handled by: F. R. Rosendaal

Final decision: F. R. Rosendaal, 22 March 2014

© 2014 International Society on Thrombosis and Haemostasis

Introduction

Recent epidemiological studies conducted in the secondary or tertiary care setting have shown that superficial vein thrombosis (SVT) is a potentially serious disease [1,2]. In one of these studies, 25% of patients had, at first presentation, concomitant associated symptomatic or asymptomatic deep vein thrombosis (DVT; with 39% being proximal), and 4% had an associated symptomatic pulmonary embolism (PE) [1], suggesting that systematic compression ultrasonography should be performed in all patients with suspected SVT [3–5]. Moreover, when SVT was isolated (i.e., without concomitant DVT or PE at first presentation), up to 8% of patients developed symptomatic thromboembolic complications within 3 months [1].

The incidences of DVT and PE in the general population have been assessed in several epidemiological studies [6–10]. DVT is reported to affect approximately 0.5%–1.2‰ persons per year and PE to affect 0.3%–0.6‰, with these incidences rising exponentially with advancing age

[6–10]. In contrast, the incidence of SVT has never been measured prospectively, despite being estimated to occur more often than DVT [4,11–13]. Finally, the few available prospective epidemiological studies on SVT were conducted solely in the secondary or tertiary care setting [1,2].

SVT is a condition frequently disregarded by patients and primary care practitioners. As a consequence, its true incidence in the general population is difficult to assess. We therefore conducted a descriptive, multicenter, community-based study to evaluate the annual diagnosis rate of symptomatic SVT of the lower limbs in a primary care setting within a well-defined geographic area. The secondary objective was to assess the proportion of SVT cases with concomitant DVT and/or symptomatic PE at presentation.

Methods

The STEPH study was a descriptive, multicenter, community-based study conducted during a 1-year period in the resident adult population of the Greater Saint-Etienne urban area (France).

Patient recruitment

Patients were all hospitalized or non-hospitalized inhabitants of the study area, aged ≥ 18 years, in whom acute symptomatic SVT was diagnosed and confirmed ultrasonographically between November 14, 2011, and November 13, 2012. They were identified from several sources, including mainly primary care practitioners but also secondary/tertiary physicians from both private and public practices located in the study area. In France, and particularly in the Greater Saint-Etienne urban area, venous compression ultrasonographic examinations are performed by vascular physicians.

Several measures were taken to ensure, as far as possible, the exhaustiveness of case reporting. First, the geographic area studied was precisely predefined as the city of Saint-Etienne and the 10 surrounding cantons. This area encompasses 32 towns and 334 952 inhabitants, including 265 687 adults [14]. Social Security data confirmed that these inhabitants consult general practitioners located within the same area [15]. Before the start of the study, an article was published in the local newspaper to inform the population of its launch. Second, all the 248 general practitioners working in the predefined area were asked via letter to refer any patient with clinically suspected SVT to a vascular physician for compression ultrasonography and to sign an agreement committing themselves to doing so systematically. All the 28 vascular physicians in the predefined area, including those practicing in a hospital, participated in the study. Third, a total of seven local kick-off meetings were held with the general practitioners and vascular physicians working in the study area to inform them about the latest research findings concerning SVT

and the study objectives and logistics. During these meetings, no specific standardized criteria for referral were proposed to participating physicians, to keep the study procedures as close as possible to routine practice; general practitioners were asked to refer any clinical suspicion of SVT to a vascular physician, regardless of their level of confidence in this suspicion. Throughout the study, newsletters were sent regularly to maintain the investigators' motivation. Fourth, the reasons for any patient exclusion were to be documented. Finally, the exhaustiveness of inclusions was further ensured by implementing a cross-checking process between general practitioners and vascular physicians for inclusions and, for hospitalized patients, by systematically checking coded reasons for hospitalization based on the World Health Organization *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision* [16].

The study was conducted in accordance with the ethical principles stated in the Declaration of Helsinki, Good Clinical Practice, and relevant French legal and regulatory requirements regarding data protection. The protocol was approved by an independent ethics committee. All patients received written information about the study, emphasizing their right to refuse participation or to withdraw at any time. No written informed consent was required for inclusion.

Data collection

All patients consulting a general practitioner for a clinical suspicion of SVT of the lower limbs had to be systematically referred to a vascular physician for compression ultrasonography. Patients were prospectively included in the study by vascular physicians regardless of the nature of the primary consultation (general practitioner, emergency unit, or other hospital department), as soon as the diagnosis was confirmed with compression ultrasonography. Reporting of negative ultrasound tests was not requested. Clinical data, including the patient's place of residence, demographic characteristics, and risk factors for venous thromboembolism, were collected by the vascular physician. Symptoms and signs of PE were systematically sought by the vascular physician, and, if suspected, the diagnosis had to be objectively confirmed. Data were entered in the study database using a standardized electronic case report form (CleanWEB™; <http://cleanweb.tentelemed.com>). All data regarding venous thromboembolic events were checked on-site against source documents by a dedicated clinical research associate.

Outcome validation

SVT and DVT were diagnosed with the use of complete bilateral compression ultrasonography and categorized as 'at or above knee' or 'below knee' for SVT (when

appropriate) and as 'proximal' or 'distal' for DVT. The ultrasonographic criteria used for the diagnosis of SVT were similar to those used in a previous study [17] with the exception that no minimal thrombus length was specified. DVT was stated to be proximal if incompressibility was noted with respect to the popliteal, superficial femoral, common femoral or iliac vein, or vena cava. All compression ultrasonography examinations were performed according to a predefined procedure, standardized across all centers, similar to that used previously [17,18].

Clinically suspected concomitant PE had to be confirmed with spiral computed tomography or high-probability ventilation-perfusion lung scanning.

Based on these data, including ultrasonographic images and specific reports of objective tests, all suspected thromboembolic events, whether or not objectively confirmed, were reviewed by an independent central adjudication committee in accordance with published validated criteria for SVT [1,17] and international guideline criteria for DVT and PE [19,20].

Statistical analysis

Population data by age group and gender were provided by the most recent census, that of 2009, and were used to estimate the number of person-years at risk during the study period. The annual diagnosis rate (per thousand), with the corresponding 95% confidence interval (CI), was calculated by 10-year group as the number of patients with confirmed SVT occurring during the year of the study divided by the number of person-years, assuming a normal distribution. To permit comparison with other studies, annual diagnosis rates were age-standardized by the direct method using the World Health Organization European standard population [21]. The proportion of cases associated with concomitant DVT or PE at presentation was calculated. Except for annual diagnosis rates, qualitative data were reported as numbers and percentages. Quantitative data were reported as median and interquartile range. SAS-Windows® version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA) was used to analyze and process all data.

Results

The study was conducted from November 14, 2011, to November 13, 2012. During the study year, 171 patients were diagnosed with SVT. All cases were confirmed with compression ultrasonography and adjudicated as such by the Central Adjudication Committee. Thus, the measured annual diagnosis rate of SVT was 0.64% [95% CI, 0.55%–0.74%]. The age-standardized rate was 0.53% [95% CI, 0.41%–0.64%]. Annual diagnosis rates varied widely according to age and sex, from 0.04% [95% CI, 0.00%–0.10%] in men aged 18–39 years to 2.19% [95% CI, 1.59%–2.78%] in women aged ≥ 75 years (Table 1 and Fig. 1).

Among the 168 cases of confirmed SVT for which referral information is available, 155 (92.3%) were referred to a vascular physician by a primary care physician (Table 2). Of these cases, 114 were referred by a general practitioner located within the study area. No differences in patient characteristics were seen according to whether the patients had been referred by general practitioners who had signed (*n* = 117) or not signed (*n* = 131) an agreement to participate in the study (data not shown). The median intervals between symptom onset and the first consultation and between symptom onset and consultation with the vascular physician were 5 days (interquartile range, 3–9 days) and 6 days (interquartile range, 4–11 days), respectively.

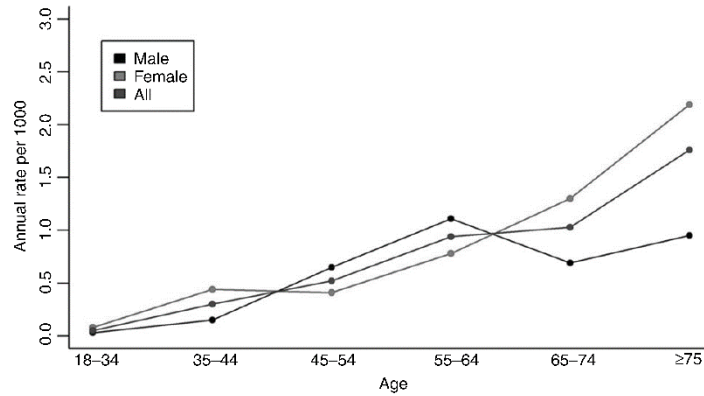
SVT involved the long saphenous vein in 90 (52.6%) cases, the short saphenous vein in 22 cases (12.9%), and other superficial veins in 100 cases (58.5%), with the total being > 100% because patients could have experienced SVT at more than one site (Table 3). It was associated with concomitant DVT and/or symptomatic PE at inclusion in 45 cases (26.3% [95% CI, 19.9%–33.6%]), a concomitant DVT being diagnosed in 42 cases (24.6%, 95% CI, 18.3%–31.7%), proximal in 20 (47.6%) of 42 cases, and a concomitant symptomatic PE in eight cases (4.7%, 95% CI, 2.04%–9.01%), all confirmed with spiral computed tomography (Table 3). The concomitant DVT was not contiguous to the SVT in 19 (45.2%) of 42 cases.

The median age of the 171 patients with confirmed SVT was 68 years (interquartile range, 56–79 years), 37 patients (25.3%) were obese, 111 (64.9%) were women, 130 (82.8%) had varicose veins, and 77 (47.0%) had a personal history of venous thromboembolism (Table 4). In patients with concomitant DVT or PE at presentation, SVT was more frequently located in the great saphenous vein, at or above the knee, and extended to the perforating veins than in patients without such complications (Table 3).

Table 1 Annual diagnosis rates of superficial vein thrombosis by age and sex

Age group, y	Person-years, <i>n</i>	Patients, <i>n</i>	Annual diagnosis rates, % (95% CI)
Female residents			
18–39	47 978	6	0.13 (0.02–0.23)
40–59	44 215	23	0.52 (0.31–0.73)
60–74	26 353	30	1.14 (0.73–1.55)
> 75	23 784	52	2.19 (1.59–2.78)
Subtotal	142 330	111	0.78 (0.63–0.92)
Male residents			
18–39	47 962	2	0.04 (0.00–0.10)
40–59	40 463	27	0.67 (0.42–0.92)
60–74	22 252	19	0.85 (0.47–1.24)
≥ 75	12 680	12	0.95 (0.41–1.48)
Subtotal	123 357	60	0.49 (0.36–0.61)

CI, confidence interval.



AGE (years)	18-34	35-44	45-54	55-64	65-74	≥75	Total
Men	1	3	13	22	9	12	60
Rate/1000 (95% CI)	0.03 (0.00,0.08)	0.15 (0.00,0.32)	0.65 (0.30,1.00)	1.11 (0.65,1.58)	0.69 (0.24,1.14)	0.95 (0.41,1.48)	0.49 (0.36,0.61)
Women	3	9	9	17	21	52	111
Rate/1000 (95% CI)	0.08 (0.00,0.17)	0.44 (0.15,0.73)	0.41 (0.14,0.67)	0.78 (0.41,1.15)	1.30 (0.74,1.85)	2.19 (1.59,2.78)	0.78 (0.63,0.92)
Total	4	12	22	39	30	64	171
Rate/1000 (95% CI)	0.05 (0.00,0.10)	0.30 (0.13,0.46)	0.52 (0.30,0.74)	0.94 (0.64,1.23)	1.03 (0.66,1.39)	1.76 (1.33,2.18)	0.64 (0.55,0.74)

Fig. 1. Annual diagnosis rates by age and sex (per 1000 residents).

Table 2 First physician consulted by patients with confirmed superficial vein thrombosis

	Total No. of patients (N = 168)*
Primary care	
General practitioner in the study area	114 (67.9)
Having signed an agreement to participate in the study (n = 117)	66
Not having signed such an agreement (n = 131)	48
After-hours/emergency unit	17 (10.1)
Other primary care physician† (n = 19)	24 (14.3)
Secondary/tertiary care	
Vascular physician, hospital	9 (5.4)
Vascular physician, private practice	2 (1.2)
Other	2 (1.2)

*Data missing in three cases. †General practitioners with a specific practice (e.g., allergology, acupuncture), general practitioners outside the study area referring patients living within the study area, or general practitioners newly establishing a practice in the study area during the study period.

Discussion

This first community-based study on the annual diagnosis rate of symptomatic lower limb SVT showed that this disease is frequent (0.64% per year in an adult population).

Annual diagnosis rates appeared to be higher in women than in men and to increase substantially with advancing age, as reported for DVT and PE [6-10]. Our results confirm a high rate of concomitant DVT and/or PE at first presentation in patients with SVT [1,2], even in the primary care setting (24.6% and 4.7%, respectively).

Surprisingly, the annual diagnosis rate of SVT appears to be lower than the annual diagnosis rate of DVT. In the only other community-based study on SVT performed to date, the prevalence of this disease was found to be approximately twice that of DVT and/or PE [11]. In that study, however, the data were based on historical information reported by the patient and were not checked in any way, which may explain why they differ from our findings. The methodology of studies investigating the incidence of DVT and PE varies widely [6-8]. In a French study conducted in 1999 and using methods comparable to ours, the annual incidence of lower limb DVT was 1.24% and that of PE was 0.6% [6]. Thus, the annual diagnosis rate of SVT in the primary care setting appears to be half that of DVT and close to that of PE.

Two French epidemiological studies on SVT were conducted in the secondary/tertiary care setting (i.e., patients were recruited only by vascular physicians) [1,2]. These studies showed that SVT is a potentially serious disease, with one fourth to one third of the patients included manifesting concomitant DVT or PE at first presentation. In our study, conducted in the primary care setting, 92.3% of

Table 3 Characteristics of venous thromboembolic events

Characteristics	SVT with DVT or PE (n = 45)	SVT without DVT or PE (n = 126)	All SVT (N = 171)
SVT			
Median (IQR) time between symptom onset and first consultation, d	4.0 (3.0–9.0)	5.0 (4.0–9.5)	5.0 (3.0–9.0)
Median (IQR) time between symptom onset and first consultation with a vascular physician, d	5.0 (3.0–11.0)	6.0 (4.0–11.0)	6.0 (4.0–11.0)
Long saphenous vein*			
At or above knee	29 (64.4)	61 (48.4)	90 (52.6)
Below knee	22 (48.9)	35 (27.8)	57 (33.3)
Short saphenous vein*	8 (17.8)	14 (11.1)	22 (12.9)
Other superficial veins*†	20 (44.4)	80 (63.5)	100 (58.5)
Extension to perforating veins‡	17 (37.8)	3 (2.4)†	20 (11.8)
DVT or PE§	45 (100.0)	–	45 (26.3)
DVT§	42 (93.3)	–	42 (24.6)
Proximal	20 (44.4)	–	20 (11.7)
Distal	23 (51.1)	–	23 (13.5)
Symptomatic PE§	8 (17.8)	–	8 (4.7)

IQR, interquartile range; SVT, superficial vein thrombosis; DVT, deep vein thrombosis; PE, pulmonary embolism. *Patients could have experienced SVT at more than one site. †Including tributaries of the long and short saphenous veins. ‡Data missing in one patient. §Concomitant with SVT.

Table 4 Characteristics of patients with confirmed SVT

Variable	Total (N = 171)*
Median (IQR) age, y	68 (56.0–79.0)
Age > 75 y, No. (%)	58 (33.9)
Women, No. (%)	111 (64.9)
Median (IQR) body mass index, kg m ⁻²	25.6 (23.3–30.1)
Body mass index > 30 kg m ⁻² , No. (%)	37 (25.3)
Risk factors for VTE, No. (%)	
Varicose veins	130 (82.8)
Personal history of VTE	77 (47.0)
SVT	51 (32.1)
DVT	45 (27.3)
PE	20 (12.4)
Family history of VTE	36 (26.7)
SVT	12 (9.4)
DVT	30 (22.1)
PE	13 (9.5)
Immobility	
Recent travel (within past 20 days)	20 (12.2)
Current hospitalization	11 (6.7)
Bed rest (> 3 days, within past 20 days)	9 (5.6)
Trauma (within past 30 days)	9 (5.6)
Recent surgery (within past 60 days)	6 (3.7)
Lower limb immobilization	0 (0.0)
Acute infectious disease (within past 30 days)	13 (8.0)
Active cancer†	13 (7.9)
Autoimmune disease	7 (4.3)
Endocrine	
Oral contraceptive use	5 (4.7)
Pregnancy or postpartum	4 (3.8)
Hormone-replacement therapy‡	0 (0.0)

IQR, interquartile range; VTE, venous thromboembolism; SVT, superficial vein thrombosis; DVT, deep vein thrombosis; PE, pulmonary embolism. *Denominators may be < 171 due to missing data for some variables. †Cancer treatment ongoing or received within the past 6 months. ‡Estrogens or progestogens.

the patients were first seen by a primary care physician and were then referred to a vascular physician. Thus, our patient population might have been expected to be less severely ill than those included in the two previous epidemiological studies. However, overall, the characteristics of our patients were comparable to those of the patients included in both of these earlier studies [1,2]: similarly, our patients were typically overweight women, aged between 60 and 70 years, and almost 80% had varicose veins and presented other classic risk factors for venous thromboembolism in a comparable proportion. More important, the proportion of SVTs associated with concomitant DVT or PE at first presentation in our primary care study was similar to that observed in secondary/tertiary care studies. In the Prospective Observational Superficial Thrombophlebitis (POST) study, 23.5% of patients presented with a concomitant DVT (9.7% in a proximal vein), and 3.9% presented with a concomitant symptomatic PE [1]. The corresponding proportions in our study were 24.6% (11.4% in a proximal vein) and 4.7%. Moreover, the risk factors for concomitant DVT and/or PE appeared to be similar to those reported in the secondary/tertiary care setting [1,2,5]. In particular, such concomitant thromboembolic events were more frequent when the SVT involved the long saphenous vein, was located at or above the knee, and/or extended to the perforating veins (Table 3). These results are in agreement with a recently published *post-hoc* analysis of 1500 placebo-treated patients included in a large randomized trial, suggesting that extension *per se* might be an index of SVT severity [18]. In our view, these findings argue that SVT is not a benign disease and support systematic recourse to compression ultrasonography as soon as it is suspected, even in patients seen in the primary care setting.

The main limitations of our study are related to its primary care setting, which may lead to underestimation or overestimation of the true annual diagnosis rate of SVT in the general population. We believe we minimized this risk of underestimation, by (i) defining precisely the geographic area of investigation, (ii) optimizing the participation of all the physicians involved in the management of SVT in this area, and (iii) implementing a cross-checking process for inclusions. All the vascular physicians performing venous compression ultrasonography and located within the predefined geographic area participated in the study. It may be argued that only 117 of the 248 general practitioners working in the predefined area signed a formal agreement to participate in the study. However, the remaining 131 general practitioners also referred patients to vascular physicians for ultrasound examination, although at a lower rate, and these patients were thus enrolled in the study. Assuming a similar rate of inclusion among participating and non-participating general practitioners, 26 additional SVTs would have been reported, yielding an annual incidence of 0.74% per year (95% CI, 0.40%–0.84%), close to that actually observed and still lower than that of DVT [6]. We also believe that overestimation is unlikely. In particular, asymptomatic cases of SVT discovered incidentally were not taken into consideration, and all symptomatic cases were documented with systematic compression ultrasonography according to guidelines [3,4] and confirmed by an independent central adjudication committee. Finally, we acknowledge that the study sample was based on general practitioner or vascular physician recruitment and may not fully reflect SVT really encountered in the general population, assuming that some patients with only mild symptoms may not have consulted any physician or may not have been referred to vascular physicians by primary care practitioners. Consequently, the patients with SVT identified in our study were probably the most serious cases. However, milder SVTs, resolving spontaneously, may not represent a burden in terms of either patient discomfort or public health costs.

While strategies for the treatment of lower limb SVT are still debated [4,17,22–24], this study provides useful information for future research on the management of this disease and its potential impact in terms of health care resource utilization and costs. This impact might call for implementing preventive strategies, for example, against varicose veins, which constitute the main risk factor for this disease.

In conclusion, the results of this first community-based study suggest that SVT is a frequent disease and confirm that its annual diagnosis rate is close to that of PE and half that of SVT.

Addendum

P. Frappé, A. Buchmuller-Cordier, L. Bertoletti, S. Couzan, A. Leizorovicz, B. Tardy, and H. Decousus served

on the steering committee that designed the study and had final responsibility for study supervision and data analysis. H. Decousus obtained funding. L. Bertoletti, P. Lafond, and A. Merah served on the Central Adjudication Committee. P. Frappé, A. Buchmuller-Cordier, A. Merah, and B. Tardy participated in the study coordination, data collection, and/or the administrative, technical, or logistic support (see the Appendix). E. Presles performed statistical analysis of the data. Each author made a substantial contribution to data interpretation. P. Frappé and H. Decousus wrote the first draft of the manuscript. Each author critically reviewed and participated in revising the manuscript, and each author approved the final version.

Acknowledgements

This work was presented in part as an abstract at the Congress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis, Amsterdam, the Netherlands, June 29–July 4, 2013 [J Thromb Haemost. 2013;11(suppl 2):abstract PA 4.16-3]. The authors are indebted to Béatrice Deygas (Unité de Recherche Clinique, Innovation et Pharmacologie, CHU de Saint-Etienne, Saint-Etienne, France) for her assistance in Ethics Committee submission. This study was supported by a grant from the French Ministry of Health and Sports (Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2011). The funding source had no involvement in the design of the study; the collection, analysis, and interpretation of the data; the writing of the report; or the decision to submit an article for publication.

Disclosure of Conflict of Interests

The authors state that they have no conflicts of interest.

Appendix

Study Group

The members of the STEPH Study Group were as follows (all located in France): **Steering committee:** Laurent Bertoletti, Andréa Buchmuller-Cordier, Serge Couzan, Hervé Décousus (chairman), Paul Frappé, Silvy Laporte, Alain Leizorovicz, Bernard Tardy, Béatrice Trombert. **Independent central adjudication committee:** Laurent Bertoletti (chairman), Valérie Chambefort, Pierre Lafond, Adel Merah (non-voting member), Benjamin Seffert. **Coordinating center:** Andréa Buchmuller-Cordier, Béatrice Deygas, Adel Merah, Bernard Tardy, for the Clinical Investigation Centre of the University Hospital of Saint-Etienne, CIC-EC INSERM, CIE3, Saint-Etienne, France. **Project managers:** Andréa Buchmuller-Cordier, Paul Frappé. **Data collection:** STEPH study investigators and Andréa Buchmuller-Cordier, Marie Chazelle, Adel Merah, Badia Perroux, Marlène Thizy, Edith Venet.

Administrative, technical, or logistic support: Sandrine Ayala, Paul Frappé, Adel Merah, Edith Venet. **Data analysis:** Silvy Laporte, Emilie Presles, Béatrice Trombert. **Vascular physicians (28) - Chazelles sur Lyon:** Marjolaine Basset-Neel, Firminy; Elisabeth Breyse, Michel Combier, Nelly Jagu, Naima Marajo-Belaid, Vanessa Thevenin. **Saint Chamond:** Bénédicte Bouchet-Hyp, Franck Fontaney, Béatrice Simon-Momège. **Saint-Etienne:** Caroline Ardillon, Alexis Blanchard, Christian Boissier, Valérie Chambefort, Emmanuel Chapelier, Philippe Conchonnet, Patricia Costa, Serge Couzan, Asma El Jaouhari, Séverine Féasson, Jean-Baptiste Gaultier, Pantéa Guyomarc'h, Sylvie Perrot, Alain Peyrard, Philippe Preynat, Sandrine Rivière, Benjamin Seffert, Catherine Talabard. **Veauche:** Patricia Fayard. **Radiologist (1) - Saint Etienne:** Bruno Hacquard. **General practitioners (117) - Firminy:** Françoise Chibrard, Viviane Dumas-Issartel, Elisabeth Dupuy, Roland Greffe, Bruno Mercier, Roger Rascle, Françoise Rosati. **Fraisses:** Jacques Charbonnier. **L'Etrat:** Philippe Bessette, Marion Hacquard, Yves Morand. **La Fouillouse:** Muriel Barrou-Girard, Yves Partrat, Dominique Pisanu-Girard. **La Ricamarie:** Jean-Pierre Biron, Gérard Dupuy, Patrick Ferriol, Jean-Pierre Goujon, Françoise Granger, Luc Lacassagne, Yves Mathevon, Anne Plagnard. **La Talau-dièrre:** Serge Angénieux, Catherine Guilbert, Jeanine Guyonnet, Jacques Steiner, Philippe Tran. **Le Chambon Feugerolles:** Jacques Amblard, Guillaume Chambon, Mir-cille Dancert, Paul Frappé, Michèle Gibert, Yannick Guimpied, Marc Jullien, Jean-Pierre Peyrard, Josette Vallée, Marie-Paule Vincent. **Marthes:** Christophe Droin. **Roche La Molière:** Nadège Equis, Xavier Goeko, Michel Métafiot. **Sorbiers:** Mohammad Beiguy-Armand, Jean Fcuillet, Georges Garapon, Philippe Guillot, Véronique Musy-Beaurcz, Alain Nguyen-Thanh. **Saint Chamond:** Jean-Noël Bally, Jean-Louis Cayreyc, Hubert De Jaure-guiberry, Maïté Lamarca-Pitiot, Nathalie Lebrun-Granger, Véronique Martorana, Jean-Paul Milesi, Mélanie Pecoul, Bénédicte Rouchouse-Partrat, Catherine Tran, Sandrine Ville, Bernard Vincent. **Saint Christo en Jarez:** Eugen Barzu-Sorin. **Saint Etienne:** Françoise Abrial-Besson, Dominique Barnier-Compain, Sylvie Barthez, Christophe Bois, Hervé Bonnefond, Nathalie Bouvard, Isabelle Brabant, Michel Cancade, Nicolas Canivet, Pierre Causse, Rodolphe Charles, Anne-Gaëlle Chaume-Mon-frey, Pascal Corsini, François Delomier, Pierre-François Delzanno, Eric Faure, Marie-Hélène Gagnaire, André Garde, Claire Gaultier, Emmanuel Gautier, Anne-Marie Gay, Bernard Geoffray, Robert Giry, Jean-François Janowiak, Nadine Journet, Abbas Khennouf, Sandrine Manière, Helder Martins, Marc Mekdjian, Alain Morand, Henri Olganier, Serge Oriol, Françoise Peillet-Gérard, Philippe Pouget, Pierre-François Poyet, Bernard-Charles Raison, Vincent Resseguier, Cécile Revelli-Goirand, Solange Reymond, Fatiha Rhazdis, Gaspard Royon, Dominique Sigaud, Michel Tardy, Nicolas Thiebaut, Pascal Tournon, Franck Vincent. **Saint Genest Lerpt:**

Isabelle Bontemps. **Saint Genest Malifaux:** Yves Bataillon, Annick Trouillet, Patrick Wolff. **Saint Priest en Jarez:** Jean-Louis Bruna, Etienne Murat, Valérie Patural-Laurent. **Unieux:** Claude Darget-Lacoste. **Villars:** Jacques Chopin, Jean-Marc Mounier, Catherine Murat.

References

- Decousus H, Quéré I, Presles E, Becker F, Barrellier MT, Chanut M, Gillet JL, Guenéguez H, Leandri C, Mismetti P, Pichot O, Leizorovicz A; POST (Prospective Observational Superficial Thrombophlebitis) Study Group. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med* 2010; **152**: 218–24.
- Galanaud J-P, Genty C, Sevestre M-A, Brisot D, Lausecker M, Gillet JL, Righini M, Leftheriotis G, Bosson JL, Quere I; OPTIMEV SFMV investigators. Predictive factors for concurrent deep vein thrombosis and symptomatic venous thromboembolic recurrence in case of superficial venous thrombosis. The OPTIMEV study. *Thromb Haemost* 2011; **105**: 31–9.
- Decousus H, Frappé P, Accassat S, Bertoletti L, Buchmuller A, Seffert B, Merah A, Becker F, Quéré I, Leizorovicz A. Epidemiology, diagnosis, treatment and management of superficial-vein thrombosis of the legs. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012; **25**: 275–84.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; **141**(2 Suppl): e419S–94S.
- Quéré I, Leizorovicz A, Galanaud JP, Presles E, Barrellier MT, Becker F, Desprairies G, Guenéguez H, Mismetti P, Décousus H; Prospective Observational Superficial Thrombophlebitis (POST) Study Investigators. Superficial venous thrombosis and compression ultrasound imaging. *J Vasc Surg* 2012; **56**: e1.
- Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBO Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000; **83**: 657–60.
- Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerström J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007; **5**: 692–9.
- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; **107**: 14–8.
- Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; **28**: 370–2.
- Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet* 2012; **379**: 1835–46.
- Di Minno G, Mannucci PM, Tufano A, Palareti G, Moia M, Baccaglioni U, Rudelli G, Giudici GA; First Ambulatory Screening On Thromboembolism (fast) Study Group. The first ambulatory screening on thromboembolism: a multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2005; **3**: 1459–66.
- Decousus H, Epinat M, Guillot K, Quenet S, Boissier C, Tardy B. Superficial vein thrombosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Pulm Med* 2003; **9**: 393–7.
- Wichers IM, Di Nisio M, Büller HR, Middeldorp S. Treatment of superficial vein thrombosis to prevent deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Haematologica* 2005; **90**: 672–7.
- National Institute for Statistics and Economic Studies. Results of the population census. 2009. <http://www.recensement.insee.fr/>

- basesTableauxDetaillesTheme.action?idTheme=12. Accessed 9 December 2012.
- 15 Health Regional Agency Rhône-Alpes. Cartosanté. <http://carto.ars.sante.fr/cartosante/cartoprof.php?geo=82d82&theme=1&prof=>. Accessed 9 December 2012.
 - 16 World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision*. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2008/fr>. Accessed 2 May 2013.
 - 17 Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, Bauersachs RM, Boda Z, Brenner B, Laporte S, Matyas L, Middeldorp S, Sokurenko G, Leizorovicz A; CALISTO Study Group. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med* 2010; **363**: 1222–32.
 - 18 Leizorovicz A, Becker F, Buchmüller B, Quéré I, Prandoni P, Decousus H; the CALISTO Study Group. Clinical relevance of symptomatic superficial-vein thrombosis extension. Lessons from the CALISTO study. *Blood* 2013; **122**: 1724–9.
 - 19 Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, Kearon C, Schunemann HJ, Crowther M, Pauker SG, Makdissi R, Guyatt GH; American College of Chest Physicians. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; **141**(2 Suppl): e351S–418S.
 - 20 Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galis N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJ, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; **29**: 2276–315.
 - 21 Ahmad OB, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJL, Lozano R, Inoue M. Age standardization of rates: a new WHO standard. Geneva: World Health Organization, 2001. <http://www.live.who.int/entity/healthinfo/paper31.pdf>. Accessed 2 May 2013.
 - 22 Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **4**: CD004982.
 - 23 Cosmi B, Filippini M, Tonti D, Avruscio G, Ghirarduzzi A, Bucherini E, Camporese G, Imberti D, Palareti G; STEFLUX Investigators. A randomized double-blind study of low-molecular-weight heparin (parnaparin) for superficial vein thrombosis: STEFLUX (Superficial ThromboEmbolism and Fluxum). *J Thromb Haemost* 2012; **10**: 1026–35.
 - 24 Blondon M, Righini M, Bounameaux H, Veenstra DL. Fondaparinux for isolated superficial vein thrombosis of the legs: a cost-effectiveness analysis. *Chest* 2012; **141**: 321–9.

7. Communication orale : Congrès SFMV, Montpellier 2013

avaient des antécédents hémorragiques, aucun patient n'avait d'insuffisance rénale sévère. La durée moyenne d'hospitalisation était de 10,3 jours. Le nombre de patients avec une EP à risque intermédiaire était de 31 et 11 avec une EP à risque élevé. Trente-sept patients avaient un score PESI inférieur à 86. Le nombre de patients avec une TVP et un syndrome obstructif sévère ou récidivant sous traitement était de sept. Au total, le nombre de patients a posteriori nécessitant une hospitalisation était de 61 (64%) selon l'Affsaps et 58 (61%) selon le score PESI.

Conclusion.— Le traitement ambulatoire de la MTEV fait actuellement partie des recommandations de notre spécialité mais il n'est pas souvent réalisé en pratique quotidienne surtout pour les patients atteints d'EP. Un réseau de soins incluant médecins vasculaires, cardiologues, médecins traitants, paramédicaux hospitaliers et libéraux permettrait d'améliorer la faisabilité d'une prise en charge ambulatoire.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jmv.2013.07.039>

C03

La maladie veineuse thromboembolique : patients hospitalisés et mortalité en France en 2010

V. Olie, F. Chin, C. De Peretti

Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France



Mots clés : Embolie pulmonaire ; Incidence annuelle

Objectif.— L'embolie pulmonaire (EP) est une pathologie fréquente, récidivante et potentiellement fatale. Cependant, encore peu de données sont disponibles sur son incidence annuelle et sa mortalité en France. L'objectif de notre étude est de fournir une première estimation de l'incidence des patients hospitalisés et de la mortalité de l'EP en France en 2010.

Méthodes.— Les bases nationales du PMSI-MCO et des causes médicales de décès de 2010 ont été utilisées. Dans le PMSI, les événements ont été sélectionnés à partir du diagnostic principal (DP) et/ou associé (DA) d'embolie pulmonaire. Pour la mortalité, les décès par EP en cause initiale et en causes multiples ont été analysés. Les taux bruts par sexe et par classe d'âge ont été calculés ainsi que des taux standardisés sur l'âge.

Résultats.— En 2010, l'incidence annuelle des patients hospitalisés avec un DP d'EP était de 52,7 cas pour 100 000 habitants et de 85,8 pour 100 000 en DP et/ou DA. L'incidence augmentait de manière exponentielle avec l'âge. Après standardisation, l'incidence annuelle des patients hospitalisés était supérieure chez les hommes par rapport aux femmes (79,0 versus 72,4 pour 100 000). En 2010, 4313 décès en cause initiale et 13 076 décès en causes multiples ont été comptabilisés. Le taux brut de mortalité en cause initiale et en causes multiples de l'EP était respectivement de 8,1 et de 22,9 décès pour 100 000. Les causes de mortalité les plus fréquemment associées à l'EP étaient le cancer et les autres pathologies cardiovasculaires.

Conclusion.— L'EP reste une pathologie fréquente en France en 2010, notamment chez le sujet âgé. De plus, l'EP est associée à une mortalité importante avec plus de 13 000 décès en causes multiples en 2010.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jmv.2013.07.040>

C04

Risque de maladie thromboembolique veineuse sous contraception estroprogestative : étude rétrospective chez 1276 patientes



W. Cohen^{a,b}, P. Suchon^{a,b}, M.-F. Aillaud^{a,b}, D. Brunet^b, M.-C. Barthet^b, M.-C. Alessi^{a,b}, G. Sarton^c, P.-E. Morange^{a,b}

^aInserm, UMR1062, « Nutrition, Obesity and Risk of Thrombosis », Aix-Marseille University, Marseille, France

^bLaboratoire d'hématologie et centre d'exploration des pathologies thrombotiques, hôpital de la Timone, AP-HM, Marseille, France

^cService de chirurgie et de médecine vasculaire, hôpital de la Timone, AP-HM, Marseille, France

Mots clés : Maladie thromboembolique ; Contraception estroprogestative

Objectif.— Le risque cardiovasculaire de la contraception estroprogestative (COP) constitue un véritable problème de santé publique : il est nécessaire d'identifier les femmes qui risquent un épisode de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) sous COP afin de leur proposer un autre mode de contraception. Aucun outil prédictif de ce risque n'existe.

Méthode.— Dans cette étude rétrospective, portant sur les dix dernières années, nous avons voulu connaître de manière monocentrique les caractéristiques précises des femmes ayant un épisode de MTEV sous COP. Nous avons inclus de manière consécutive toutes les femmes ayant présenté un épisode de MTEV sous COP et ayant consulté au centre d'exploration des pathologies thrombotiques du CHU de la Timone à Marseille. Elles ont bénéficié d'une consultation médicale spécialisée et d'un bilan de thrombophilie (mutation facteur V Leiden ou G20210A de la prothrombine, recherche d'un déficit en inhibiteurs de la coagulation).

Résultats.— Nous avons recensé 1276 femmes âgées en moyenne de 32,5 ans au moment de leur premier épisode. Neuf cent quarante-neuf patientes ont présenté une TVP (77%), 134 une EP (10%) et 161 une EP et une TVP (13%). Deux tiers des événements ont été considérés comme ambulatoires. La COP de 3^e génération était utilisée chez 390 patientes, soit 31%, de 2^e génération chez 319 (25%), de 4^e génération chez 115 (9%), l'acétate de ciproterone chez 105 cas (8%), et de 1^{ère} génération chez 24 (2%). Cinq cent quatre-vingt-douze patientes (46%) présentaient un antécédent familial de MTEV au 1^{er} degré. Trois cent quarante-deux (27%) étaient porteuses d'une thrombophilie constitutionnelle. La prévalence de la thrombophilie biologique était plus importante chez les femmes avec antécédents familiaux (31% versus 20% ; $p = 0,003$).

Discussion et conclusion.— Les recommandations actuelles sont de rechercher une thrombophilie avant prescription de COP uniquement chez les femmes avec antécédents familiaux. Cette attitude contre-indique la COP chez seulement 15% des femmes de notre cohorte. En théorie, l'exclusion de la COP chez les femmes, avec antécédent de MTEV au premier degré ou celles porteuses d'une thrombophilie biologique aurait permis d'éviter 724 épisodes, soit 57%. Néanmoins, même avec cette attitude maximaliste, la moitié des femmes qui thromboseraient sous COP n'est pas identifiée. Cela confirme la nécessité de rechercher de nouveaux marqueurs prédictifs de ce risque.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jmv.2013.07.041>

C05

Incidence annuelle des thromboses veineuses superficielles des membres inférieurs : l'étude STEPH



A. Buchmuller-Cordier^{a,b}, P. Frappé^{a,c}, S. Couzan^d, P. Preynat^d, L. Bertoletti^{b,e}, E. Presles^{a,e}, B. Tardy^{a,e,f}, C. Boissier^g, H. Decousus^{a,b,e,h,i}

^aInserm/DGOS, CIE3, CHU de Saint-Étienne, 42055, Saint-Étienne, France

^b Service de médecine et thérapeutique, CHU de Saint-Étienne, 42055 Saint-Étienne, France

^c Département de médecine générale, université Jean-Monnet, 42023 Saint-Étienne, France

^d Société française de médecine vasculaire Rhône-Alpes, France

^e EA 3065, université Jean-Monnet, 42023 Saint-Étienne, France

^f Service d'hospitalisation médicale d'urgence, CHU de Saint-Étienne, 42055 Saint-Étienne, France

^g Service de médecine vasculaire, CHU de Saint-Étienne, 42055 Saint-Étienne, France

*Auteur correspondant.

¹Pour le groupe STEPH.

Mots clés : Incidence annuelle ; Thrombose veineuse superficielle
Introduction.— La thrombose veineuse superficielle (TVS) a une sévérité potentielle indiscutable car, au moment du diagnostic, 25 % des patients ont une thrombose veineuse profonde (TVP) associée, 10 % une TVP proximale et 4 % une embolie pulmonaire (EP). En cas de TVS isolée, 8,5 % des patients vont présenter une complication thromboembolique à trois mois. L'incidence de la TVP et de l'EP se situent respectivement entre 0,6 et 1,2 % et entre 0,3 et 0,6 % par an. Celle de la TVS reste indéterminée.

Objectifs.— Déterminer, dans une population non sélectionnée et dans une aire géographique précise, l'incidence annuelle de la TVS symptomatique des membres inférieurs.

Méthodes.— Étude multicentrique prospective réalisée sur un an (du 14 novembre 2011 au 13 novembre 2012) dans le bassin stéphanois qui comprend 265 687 résidents adultes.

Les 28 médecins vasculaires (MV) de ce bassin ont participé à l'étude et les 248 médecins généralistes devaient adresser, selon les recommandations internationales, toutes les suspicions cliniques de TVS aux MV pour un écho-Doppler. Les patients n'étaient inclus par le MV qu'en cas de TVS confirmée. Le MV recueillait également les facteurs de risque, l'existence ou non de symptômes d'EP. Chaque suspicion clinique d'EP devait être confirmée par angioscanner. Tous les événements (TVS, TVP, EP) ont été validés par un comité d'événements cliniques indépendant.

Résultats.— Entre le 14 novembre 2011 et le 13 novembre 2012, 175 patients ont eu une TVS symptomatique confirmée des membres inférieurs. L'incidence annuelle mesurée a été de 0,66 % (IC 95 % : 0,56–0,76). Au moment du diagnostic de TVS, 43 patients (24,6 % ; IC 95 % : 18,4–31,6) avaient une TVP, 21 patients (12 %) avaient une TVP proximale et huit patients (4,6 % ; IC 95 % : 2,0–8,8) une EP confirmée par angioscanner.

Conclusion.— L'incidence de la TVS semble être du même ordre que celle de l'EP et deux fois moins importante que celle de la TVP. Cette étude, réalisée en soins primaires, est concordante avec les études réalisées en soins secondaires concernant le pourcentage de TVP et d'EP associées à la TVS et confirme la nécessité de réaliser un écho-Doppler veineux systématique devant toute suspicion clinique de TVS.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jmv.2013.07.042>

CO6

Étude de suivi pendant six mois de patients ayant présenté une hémorragie sévère sous AVK

A. Pieraccini, A. Daumas, P. Villani, P. Ambrosi
 Hôpital de la Timone, Marseille, France



Mots clés : Hémorragie ; Antivitamine K

Introduction.— Dans cette étude, nous avons évalué la prise en charge des patients après une hémorragie sévère sous antivitamine K (AVK). Nous avons voulu d'une part décrire les attitudes thérapeutiques (reprise ou non des AVK) et d'autre part mesurer l'incidence

des récurrences hémorragiques ou d'accidents thrombotiques dans chacune des stratégies.

Patients et méthode.— Étaient inclus dans cette étude rétrospective tous les patients hospitalisés pour hémorragie sévère sous AVK dans le service de médecine interne post-urgences de la Timone entre juin 2009 et octobre 2011. Le devenir à six mois était déterminé à partir de l'interrogatoire téléphonique des médecins. Lorsque le médecin n'avait plus de nouvelles, le patient ou sa famille était directement contacté.

Résultats. Sur les 28 patients inclus dans l'étude, il n'a pas été possible de déterminer le devenir à six mois dans deux cas. Pour l'analyse, 26 patients ont donc été retenus, d'âge moyen de 78 ans (extrêmes 50 et 96 ans), dont 17 étaient hypertendus et six étaient diabétiques. L'AVK était indiqué pour une FA chez 15 patients, pour une maladie thromboembolique veineuse chez sept patients et pour une valve mécanique chez deux patients. Les hémorragies sévères ayant indiqué l'hospitalisation initiale étaient une hémorragie cérébrale chez dix patients, une hémorragie digestive chez six patients, un hématome du psoas chez six patients, une hématurie chez un patient, un hémithorax chez un patient, une hémarthrose chez un patient, un hématome du mollet chez un patient. À l'admission, l'INR ne montrait pas de surdosage en AVK dans 2/3 des cas.

Dans les suites de l'hémorragie, sur les 26 patients, six n'ont pas repris de traitement antithrombotique, dix ont repris leur traitement par AVK, six ont reçu un traitement par antiagrégant plaquettaire et quatre ont été traités par héparine de bas poids moléculaire au long cours à dose préventive. À six mois, le traitement antithrombotique n'a été modifié chez aucun des patients en l'absence de complication thrombotique ou hémorragique.

Les deux patients porteurs de valve mécanique aortique ont repris le traitement anticoagulant et n'ont pas présenté de nouvel épisode d'hémorragie.

Parmi les 17 patients ayant la FA comme indication aux AVK, à six mois, un patient est décédé, un qui n'avait pas repris le traitement par AVK a présenté une hémorragie cérébrale et deux ont présenté un AVC ischémique en l'absence de traitement anticoagulant.

Parmi les sept patients traités pour maladie thromboembolique veineuse, un patient a présenté un nouvel épisode de rectorragies sous AVK et un autre a présenté un AVC ischémique alors qu'il avait arrêté le traitement anticoagulant.

Donc, au total, 20 % des patients ont présenté un événement thrombotique ou hémorragique à six mois.

Conclusion.— Chez des sujets âgés, la stratégie thérapeutique concernant le traitement antithrombotique adoptée lors de l'hospitalisation n'est pas modifiée au cours du suivi en l'absence de nouvel événement hémorragique ou thrombotique. La fréquence de ces événements est élevée. Il existe un besoin d'études randomisées pour déterminer la meilleure attitude vis-à-vis du traitement antithrombotique après une hémorragie sévère, particulièrement lorsque la cause de l'hémorragie n'a pas été identifiée ou traitée.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jmv.2013.07.043>

CO7

Prévalence du phénomène de Raynaud et analyse climatologique en région nantaise. Enquête épidémiologique menée à partir de 954 consultations de médecine générale

P. Plissonneau Duquene^a, M.-A. Pistorius^a,

P. Pottier^a, B. Aymard^b, B. Planchon^a

^a Service de médecine interne et vasculaire, Hôtel-Dieu, place Alexis-Ricordeau, 44000 Nantes, France

^b Département de médecine générale, faculté de médecine, 1, rue Gaston-Veil, 44000 Nantes, France



8. Communication affichée : Congrès ISTH, Amsterdam 2013

Aims and Methods: We used the RIETE Registry data to compare the rate of arterial events and VTE recurrences during the first 3 months of therapy, and to identify risk factors for both events.

Results: As of October 2012, 17,485 consecutive patients in RIETE had information on risk factors for atherosclerosis and subsequent arterial events. Of these, 8272 initially presented with deep vein thrombosis (DVT) and 9213 with pulmonary embolism (PE). In patients presenting with DVT, the number of patients dying of arterial events (ischemic stroke 11, lower limb ischemia 4, myocardial infarction 3, mesenteric ischemia 3) exceeded the number of those dying of recurrent PE ($N = 11$). In patients initially presenting with PE, the rate of fatal arterial events after the second week of therapy (myocardial infarction 7, ischemic stroke 3, other 2) exceeded the rate of fatal recurrent PE ($N = 7$). On multivariate analysis, prior arterial disease (odds ratio [OR]: 1.4; 95% CI: 1.03–1.8), diabetes (OR: 1.4; 95% CI: 1.01–1.8), statin therapy (OR: 1.4; 95% CI: 1.07–1.8) and smoking habit (OR: 1.4; 95% CI: 1.1–1.9) independently predicted the risk for recurrent VTE, while unprovoked VTE (OR: 0.6; 95% CI: 0.4–0.96) and cancer (OR: 2.5; 95% CI: 1.6–3.9) independently predicted the risk for subsequent arterial events.

Conclusions: In patients with acute VTE the mortality due to subsequent arterial events may be worse than that due to VTE recurrences. Some risk factors for these complications have been identified.

PA 4.16-3

Incidence of superficial vein thrombosis: a community-based study

Buchmuller-Cordier A¹, Frappe P², Bertoletti L¹, Presles E¹, Couzan S³, Preynat PH³, Tardy B¹ and Decousus H¹

¹CHU Saint-Etienne; ²University of Saint Etienne; ³Cabinet de Médecine Vasculaire, Saint Etienne, France

Background: Superficial vein thrombosis (SVT) is perceived as a common and not entirely benign disease, managed by both general practitioners and vascular physicians.¹ Deep vein thrombosis (DVT) affects approximately 6–12 persons per 10,000 per year and Pulmonary embolism (PE) 3–6 per 10,000 per year, yet the incidence of SVT is still unknown.

Aims: To assess, in an unselected population and a well-defined geographic area, the annual incidence of symptomatic SVT of the lower limbs associated or not with concomitant symptomatic DVT and/or symptomatic PE.

Methods: A cross-sectional study was conducted for 1 year, involving the entire 265,686 residents of the urban area of Saint-Etienne, France, aged 18 years or older.

For each clinical suspicion of SVT, a standardized questionnaire was completed by the general practitioner and/or the vascular physician. Compression ultrasonography was systematically performed by the vascular physician in order to confirm SVT and to check for the existence of concomitant DVT. Each clinical suspicion of concomitant PE had to be confirmed by spiral computed tomography or high probability ventilation/perfusion lung scan. Based on these data, outcomes were validated by an independent adjudication committee. This protocol was approved by the ethical committee of the University Hospital of Saint-Etienne. All patients were informed of the study, however, no written consent was required.

All vascular physicians of the predefined area participated in this study. All general practitioners of this area were informed of the study and asked to refer any patient with clinically suspected SVT to a vascular physician in order to perform compression ultrasonography, as recommended in the latest ACCP guidelines.

Annual incidence rates (per ten thousand) were calculated as the number of cases of SVT occurring during the study period divided by the population of the predefined area aged 18 years or more. Ninety-five percent Confidence Intervals (CI) were also calculated. The frequencies of concomitant DVT and/or PE and their 95% CI were estimated.

Results: Between November 14, 2011 and November 13, 2012, a total of 175 patients had confirmed SVT. The incidence rate of symptomatic confirmed SVT was 6.6 per 10,000 per year (PY) (95% confidence interval [CI]: 5.6–7.6). Among them, 43 (24.6%; 95% CI: 18.4–31.6) were associated with concomitant DVT (of which 21 were proximal), and 8 (4.6%; 95% CI: 2.0–8.8) were associated with concomitant PE, all confirmed by spiral computed tomography.

Conclusion: Incidence of SVT is sizeable. It appears to be between the incidence of DVT and that of PE.

Reference:

1. Decousus H et al. The POST study. *Ann Intern Med* 2010;152(4):218–224.

PA 4.16-4

Exploring decisions to withhold diagnostic investigations in Dutch nursing home patients with a clinical suspicion of venous thromboembolism: a mixed method study

Schouten HJ, Koek HL, Kruisman-Ebbers M, Geersing GJ, Oudega R, Kars MC, Moons KGM and Van Delden JM

University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands

Background: Imaging investigations can contribute to improved outcomes in patients with suspected venous thromboembolism by increasing the probability of the appropriate diagnosis and subsequent guidance of appropriate treatment-decisions. However, attendance of a hospital and undergoing diagnostic investigations can be burdensome for frail older patients. Therefore, many physicians would prefer to confirm or refute diagnoses without referring their frail older patients for additional diagnostic investigations.

Aims: To explore decisions to withhold additional diagnostic investigations in nursing home patients with a clinical suspicion of venous thromboembolism.

Methods: A mixed-method study was performed. The frequency of decisions to forgo diagnostic investigations was established with a cross-sectional observational study in nursing homes in the Netherlands on diagnostic strategies for elderly patients with a suspicion of venous thromboembolism. Patient characteristics, bleeding-complications and mortality were related to the decision to withhold investigations. For a better understanding of the physicians' decisions, 21 individual face-to-face in-depth interviews with elderly care physicians were performed and analysed by two researchers using the grounded theory approach.

Results: Referral for additional diagnostic investigations was forgone in 104/268 (38.8%) patients with an indication for diagnostic work-up. 'Blind' anticoagulant treatment was initiated in 79 (76.0%) of these patients. Patients in whom investigations were withheld were older and mortality and major-bleedings occurred more often within 3 months, compared to the referred patients (respectively 83.8 vs. 80.9 years; 34.0% vs. 18.2% and 6.7% vs. 1.2%). In their decisions to forgo diagnostic investigations, elderly care physicians estimated the proportionality of investigations. Considering the impact of the potential disease given the patients' burden and prognosis of chronic diseases, physicians estimated the benefits of the diagnostic investigation for the patient. This was balanced against the considered burden and risks of the diagnostic investigation and whether performing investigations agreed with established management goals in advance care planning. As a result of their decisions to forgo diagnostic investigations ('non-diagnosis decisions'), physicians were left with diagnostic uncertainty which they managed by acceptance of the possible consequences of the potential disease.

Conclusions: Referral for additional diagnostic investigations is commonly withheld in Dutch nursing home patients with a clinical suspicion of venous thromboembolism. Patients in whom investigations were withheld had higher mortality- and bleeding rates than referred patients. Physicians mainly based their decisions on their judgment concerning the proportionality of the investigation. Given the worse

9. Thèse : Déborah Peycelon, 2013

1. INTRODUCTION

Les thromboses veineuses superficielles (TVS) étaient, jusqu'à récemment, considérées comme une pathologie bénigne ne nécessitant pas de traitement spécifique, jusque dans le langage populaire parlant de « paraphlébite ». Des études françaises (1,2) ont prouvé le contraire en démontrant qu'à la prise en charge initiale, les TVS étaient associées à des événements thromboemboliques potentiellement graves. En effet, 25% sont contemporaines d'une thrombose veineuse profonde (TVP) et environ 4% d'une embolie pulmonaire (EP) symptomatique confirmée objectivement.

Comme pour les événements cardiovasculaires (3), une variation saisonnière de la fréquence des maladies veineuses thromboemboliques a été recherchée. Leurs conclusions sont contradictoires. Certaines retrouvaient une prépondérance hivernale des événements emboliques (4–10), alors que d'autres ne relevaient aucune variation au cours d'une même année (11–13). Cependant, la majorité d'entre elles n'examinaient que les TVP et/ou EP.

Une seule étude, menée en Grèce, s'est intéressée aux TVS (14). Celle-ci retrouvait une augmentation estivale des TVS. Cependant, cette étude souffrait de plusieurs limites méthodologiques importantes (caractère rétrospectif, évaluation non standardisée). Nous avons donc mené une étude épidémiologique sur le bassin stéphanois afin de rechercher une variation saisonnière de la fréquence des TVS, en particulier les formes dites « associées » à une TVP et/ou une EP symptomatique.

2. MATERIELS ET METHODES

Ce travail est une étude ancillaire de l'étude STEPH. Cette étude descriptive prospective a colligé tous les cas de TVS diagnostiqués entre le 14 novembre 2011 et le 13 novembre 2012. La population étudiée était celle du bassin stéphanois (ville de Saint-Etienne ainsi que 10 cantons environnants) âgée de 18 ans et plus, soit 265 687 habitants consultants pour des symptômes de TVS. Les informations ont été recueillies auprès des 248 médecins généralistes du bassin par questionnaire standardisé ainsi qu'auprès de 28 médecins vasculaires.

Dans les suites de la consultation, le médecin généraliste (MG) ou son remplaçant avaient pour consigne d'adresser le patient suspect de TVS auprès d'un confrère vasculaire. Le patient pouvait également consulter directement ce dernier. Lors de la consultation de médecine vasculaire, la suspicion de TVS était étayée par écho doppler veineux et une recherche systématique de TVP des membres inférieurs était réalisée. En cas de suspicion d'EP, un angioscanner thoracique ou une scintigraphie pulmonaire pouvaient être réalisés. Seules les TVS confirmées ont été incluses dans notre étude. Tous les événements (TVS, TVP et EP) ont été adjudiqués par un comité d'évènements critiques (CEC).

Notre objectif principal était d'évaluer si la fréquence des TVS obéissait à un rythme saisonnier, en particulier les TVS dites « associées », c'est-à-dire associées à une TVP et/ou une EP confirmée(s) par le CEC.

Les saisons étaient définies ainsi : automne du 22 septembre au 20 décembre, hiver du 21 décembre au 20 mars, printemps du 21 mars au 20 juin et été du 21 juin au 21 septembre. Cette définition était celle la plus fréquemment utilisée lors de précédentes études saisonnières.

Le khi2 était utilisé comme test statistique. L'analyse comparant les proportions de TVS en fonction des saisons à une proportion théorique de 25% correspondait au test d'ajustement du khi2.

3. RESULTATS

1.1. Caractéristiques des patients ayant présenté une TVS

Cent soixante quinze cas de TVS ont été confirmés. Les principales caractéristiques des participants porteurs de TVS sont représentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : caractéristiques des évènements (n=175)

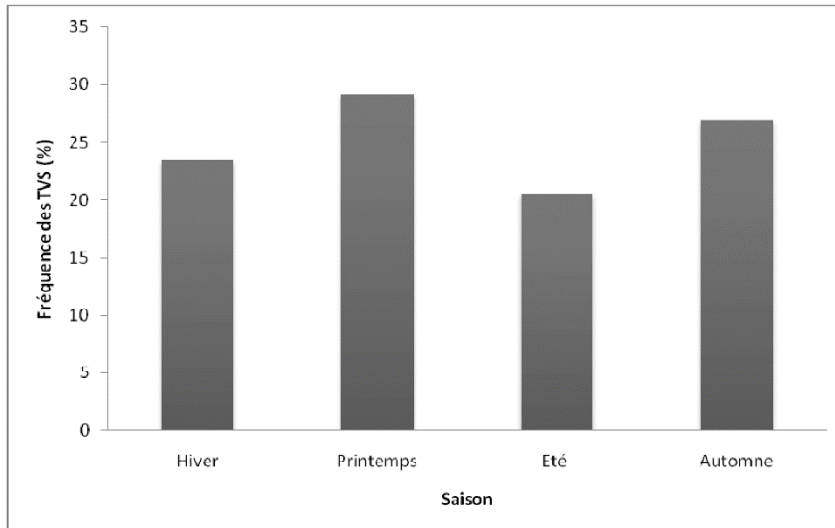
	valeurs	rang
Age, années	66 ± 15	20-91
Femmes, n (%)	115 (65,7%)	-
IMC ^a , kg/m ²	27 ± 5,5	16,7-50
IMC >30 kg/m ² , n (%)	37 (24,7)	-
TVS associées, n (%)	46 (26,3%)	-
ATCD personnels de maladie veineuse ^b	81 (48,2%)	-
ATCD familiaux de maladie veineuse ^c	37 (26,8%)	-

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne ±écart type, et les variables qualitatives en moyenne (fréquence). a : n=150; b : n=168 ; c : n=138

1.2. Variation saisonnière TVS

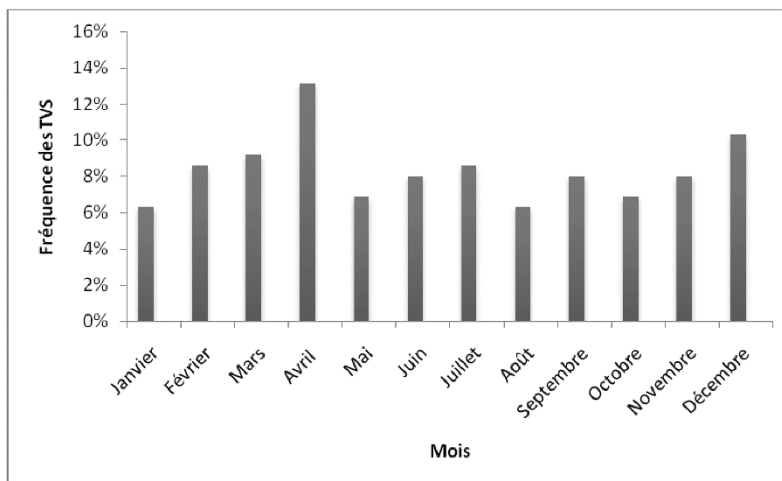
Sur les 175 TVS répertoriées, 41 (23%) ont été diagnostiquées en hiver, 51 (29%) au printemps, 36 (21%) en été, et 47 (27%) en automne (figure 1). Nous n'avons observé aucune différence significative entre les saisons (test d'ajustement du khi 2 avec p-valeur à 0,3934).

Figure 1: Fréquence des TVS par saison



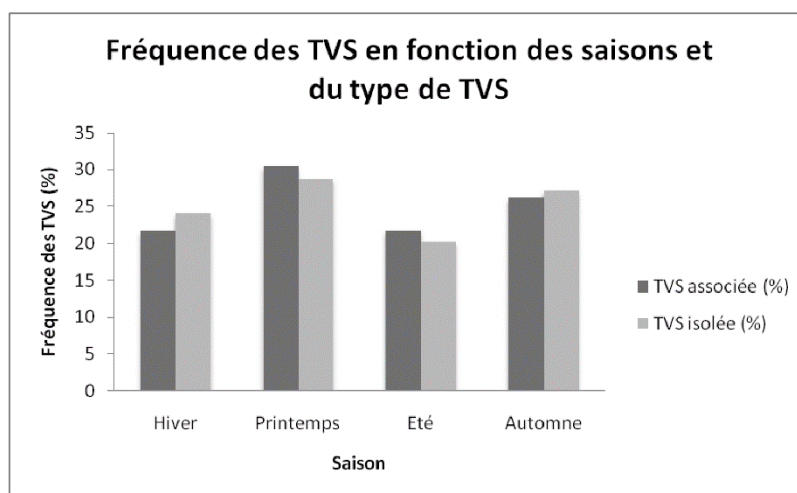
L'analyse par mois (figure 2) montre une fréquence des TVS plus importante en avril avec 23 TVS observées (13%) mais cela est non significatif.

Figure 2: Fréquence mensuelle des TVS



Concernant les formes « associées » de TVS, l'analyse de leur fréquence en fonction des saisons retrouvait des résultats similaires aux TVS isolées avec des taux de 22% en hiver, 30% au printemps, 22% en été et 26% en automne (cf figure 3). Selon le test d'indépendance du khi2, ces résultats sont non significatifs avec $p=0,9827$.

Figure 3: Fréquence mensuelle des TVS isolées ou associées



4. DISCUSSION

Nous n'avons pas trouvé de variations saisonnières de la fréquence de survenue des TVS, dans cette étude épidémiologique portant sur le bassin stéphanois. Notre étude ne retrouve pas non plus de cycle saisonnier des formes associées à une TVP ou EP.

Plusieurs études suggèrent que les fréquences des TVP et/ou des EP seraient plus importantes l'hiver (4–9,16,17), avec une augmentation des formes graves comme les EP fatales (10). Ces études ont été regroupées dans une méta-analyse (4) qui a retrouvé un risque relatif de 1,143 (99% CI [1,141 ; 1,144]) lors de l'hiver par rapport aux autres saisons. Les principales explications physiopathologiques évoquées étaient principalement climatiques, le froid ayant un rôle potentiellement pro-coagulant et les infections (facteurs de risque de MTEV) plus fréquentes l'hiver. L'analyse des EP fatales montre que plus d'un quart sont associées à une infection aiguë. Les virus, en particulier respiratoires, induiraient via les cellules épithéliales l'activation du facteur tissulaire (18,19). Cependant cette action serait indépendante du site infecté ainsi que de la saison (20). Il faut noter que nos résultats sur la TVS sont concordants avec ceux retrouvés à Genève (avec un climat assez proche) pour la TVP(11). En effet, aucune variation saisonnière n'avait été observée dans un groupe où la fréquence de la TVP était d'environ 300 cas par an pour un bassin de population d'environ 380000 habitants.

Concernant les TVS isolées, Kakkos et al ont décrit une augmentation des TVS l'été sur une série de 123 patients (15). Pour les auteurs, la survenue d'une TVS était favorisée par la vasodilatation secondaire à la chaleur estivale. Cette analyse est en désaccord avec l'augmentation du risque thromboembolique lors de la diminution du taux sanguin d'hydroxyvitamine D (21). Cependant, l'étude était rétrospective, et les TVS n'étaient pas systématiquement confirmées par un écho-doppler veineux. De plus, les patients (sex-ratio de 1) étaient recrutés via le service d'Urgence dans une station balnéaire, exposée de fait à des variations de population. Nous n'avons pas retrouvé ce résultat, dans une série prospective, avec un souci d'exhaustivité sur un bassin de population défini, et une confirmation systématique de toute suspicion de TVS.

La principale limite de notre étude est la faible puissance de notre échantillon, qui nous empêcherait d'enregistrer les variations retrouvées en méta-analyse (4). Cependant, la pertinence clinique de l'augmentation du risque de relatif de l'ordre de 1.14 est discutable.

La deuxième limite est le caractère centralisé sur une métropole. Cela était nécessaire pour le souci d'exhaustivité. Cependant, les caractéristiques de notre population sont cohérentes avec celles observées dans d'autres études portant des bassins hétérogènes de population avec TVS (proportion de femme et d'IMC>30kg/m², TVS symptomatiques associées à une TVP et/ou EP similaire aux résultats connus soit environ 25%, ...)(1).

La troisième limite est celle de la période d'étude limitée à un an, à la différence de l'étude Genevoise, exposant notre étude à une variation annuelle.

La quatrième limite est le nombre de médecins généralistes participants.. Ceci expose à un risque de sous-estimation des cas ainsi qu'à un biais de sélection. Cependant, les études déjà réalisées comportaient également un biais de sélection majeur avec un recrutement exclusivement hospitalier (5,6,15,22). La sous-estimation des cas isolés de TVS peut être évoquée mais les cas associés, du fait de leur gravité, sont recensés de façon exhaustive.

5. CONCLUSION

Notre étude épidémiologique permet d'affirmer qu'aucune variation saisonnière de la fréquence de survenue de TVS n'est observée sur une année dans le bassin stéphanois aussi bien sur les formes isolées que celles associées aux TVP ou EP. Nos résultats sont concordants avec ceux de l'étude Genevoise réalisée sur un bassin de population proche du nôtre.

Les médecins doivent être vigilants tout au long de l'année et garder à l'esprit qu'une TVS est une pathologie potentiellement grave. En effet, celle-ci est associée une fois sur quatre à une pathologie veineuse profonde. Un traitement symptomatique est nécessaire (contention veineuse) en l'absence de contre-indication et un traitement curatif par fondaparinux 2,5mg peut être envisagé (23).

Nos résultats méritent d'être complétés par des études multicentriques regroupant plus de cas et se déroulant sur une plus longue période.

BIBLIOGRAPHIE

1. Decousus H. Superficial Venous Thrombosis and Venous Thromboembolism: A Large, Prospective Epidemiologic Study. *Ann Intern Med.* 16 févr 2010;152(4):218.
2. Galanaud J-P, Genty C, Sevestre M-A, Brisot D, Lausecker M, Gillet J-L, et al. Predictive factors for concurrent deep-vein thrombosis and symptomatic venous thromboembolic recurrence in case of superficial venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 30 sept 2010;105(1):31-39.
3. Manfredini R, Manfredini F, Boari B, Bergami E, Mari E, Gamberini S, et al. Seasonal and weekly patterns of hospital admissions for nonfatal and fatal myocardial infarction. *Am J Emerg Med.* nov 2009;27(9):1097-1103.
4. Dentali F, Ageno W, Rancan E, Donati AV, Galli L, Squizzato A, et al. Seasonal and monthly variability in the incidence of venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 4 juill 2011;106(3):439-447.
5. Boulay F, Berthier F, Schoukroun G, Raybaut C, Gendreike Y, Blaive B. Seasonal variations in hospital admission for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: analysis of discharge data. *BMJ.* 15 sept 2001;323(7313):601-602.
6. Christensen AL, Dethlefsen C, Severinsen MT, Kristensen SR. Seasonal variation of venous thrombosis: a consecutive case series within studies from Leiden, Milan and Tromsø: a rebuttal. *J Thromb Haemost.* mars 2013;11(3):568-570.
7. Ferrari E, Baudouy M, Cerboni P, Tibi T, Guigner A, Leonetti J, et al. Clinical epidemiology of venous thromboembolic disease. Results of a French Multicentre Registry. *Eur Heart J.* avr 1997;18(4):685-691.
8. Gallerani M, Boari B, de Toma D, Salmi R, Manfredini R. Seasonal variation in the occurrence of deep vein thrombosis. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* mai 2004;10(5):CR191-196.
9. Gallerani M, Boari B, Smolensky MH, Salmi R, Fabbri D, Contato E, et al. Seasonal variation in occurrence of pulmonary embolism: analysis of the database of the Emilia-Romagna region, Italy. *Chronobiol Int.* 2007;24(1):143-160.
10. Colantonio D, Casale R, Natali G, Pisuquetti P. Seasonal periodicity in fatal pulmonary thromboembolism. *Lancet.* 6 janv 1990;335(8680):56-57.
11. Bounameaux H, Hicklin L, Desmarais S. Seasonal variation in deep vein thrombosis. *BMJ.* 3 févr 1996;312(7026):284-285.
12. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Analysis of occurrence of venous thromboembolic disease in the four seasons. *Am J Cardiol.* 15 févr 2004;93(4):511-513.

13. Galle C, Wautrecht JC, Motte S, Le Minh T, Dehon P, Ferreira J, et al. [The role of season in the incidence of deep venous thrombosis]. *J Mal Vasc.* avr 1998;23(2):99-101.
14. Kakkos SK, Lampropoulos G, Papadoulas S, Ntouvas I, Tsolakis I. Seasonal variation in the incidence of superficial venous thrombophlebitis. *Thromb Res.* août 2010;126(2):98-102.
16. Fink AM, Mayer W, Steiner A. Seasonal variations of deep vein thrombosis and its influence on the location of the thrombus. *Thromb Res.* 15 avr 2002;106(2):97-100.
17. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 17 juin 2003;107(23 Suppl 1):14-8.
18. Alikhan R, Peters F, Wilmott R, Cohen AT. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. *J Clin Pathol.* 12 janv 2004;57(12):1254-1257.
19. Visseren FL, Bouwman JJ, Bouter KP, Diepersloot RJ, de Groot PH, Erkelens DW. Procoagulant activity of endothelial cells after infection with respiratory viruses. *Thromb Haemost.* août 2000;84(2):319-324.
20. Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet.* 1 avr 2006;367(9516):1075-1079.
21. Brøndum-Jacobsen P, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. 25-Hydroxyvitamin D concentrations and risk of venous thromboembolism in the general population with 18 791 participants. *J Thromb Haemost.* mars 2013;11(3):423-431.
22. Manfredini R, Imberti D, Gallerani M, Verso M, Pistelli R, Ageno W, et al. Seasonal Variation in the Occurrence of Venous Thromboembolism: Data From the MASTER Registry. *Clin Appl Thromb.* 10 juin 2008;15(3):309-315.
23. Dccousus H, Prandoni P, Mismetti P, Bauersachs RM, Boda Z, Brenner B, et al. Fondaparinux for the Treatment of Superficial-Vein Thrombosis in the Legs. *N Engl J Med.* 23 sept 2010;363(13):1222-1232.

10. Article 6 : Thrombosis Research, 2015 (sp)

1 Original article

2 **Seasonal variation in the superficial vein thrombosis frequency.**

3 Paul Frappé ^{a,b,c}, Laurent Bertoletti ^{a,c,d}, Emilie Presles ^a, Andréa Buchmuller-Cordier ^{a,d}, Adel
4 Merah ^a, Claire Le Hello ^e, Déborah Peycelon ^{b,d}, Bernard Tardy ^{a,c,f}, Hervé Décousus ^{a,c,d}.

5

6 ***Institutional affiliation:***

7 ^a CIC-EC Inserm, CIE3, CHU Hôpital Nord, Saint-Etienne, France.

8 ^b Département de Médecine Générale, Faculté Jacques Lisfranc, Université Jean Monnet, Saint-
9 Etienne, France.

10 ^c EA3065, Université Jean Monnet, PRES de Lyon, Saint-Etienne, France.

11 ^d Service de Médecine Vasculaire et Thérapeutique, CHU de Saint-Etienne, Saint-Etienne,
12 France.

13 ^e Service de Médecine Vasculaire, CHU de Caen, Caen, France.

14 ^f Hospitalisation Médicale d'Urgences, CHU de Saint-Etienne, Saint-Etienne, France.

15

16 ***Word count:***

17 2565 words

18

19 ***Corresponding author and reprint requests:***

20 Paul Frappé, Département de médecine générale, Faculté de médecine Jacques Lisfranc,
21 Campus Santé Innovations, 10 rue de la Marandière, 42270 Saint Priest en Jarez, France ; tel:
22 +33 4 77 42 14 16 ; fax:+33 4 77 42 14 29 ; email: paul.frappe@univ-st-etienne.fr

23

24

25

1 **Abstract**

2 **Introduction:** A seasonal variation of venous thromboembolic disease frequency is subject to
3 discussion, and has been recently suggested for superficial vein thrombosis (SVT) in a small
4 retrospective study. Our aim was to search for a seasonal variation of SVT frequency according
5 to the data of larger studies.

6 **Materials and Methods:** We analyzed the data of three French prospective multicenter studies
7 with different designs which have included patients with SVT (STENOX, POST, and STEPH
8 studies). Seasonal variation of SVT frequency was evaluated by comparing the observed
9 seasonal frequency of SVT to a theoretical frequency of 25% for each season.

10 **Results:** The analysis included 1395 patients and 4.75 seasonal cycles. The difference to a
11 theoretical frequency of 25% was statistically significant in one study (POST, $p=0.044$). The
12 higher risk difference was -6.1% (95% CI -11.7 - -0.5) in summer in STENOX, +7.1% (95%
13 CI +2.7 - +11.5) in winter in POST and 4.2% (95% CI -5.2 - +13.7) in spring in STEPH,
14 corresponding to a relative risk of 0.80, 1.40 and 1.20, respectively.

15 **Conclusions:** A seasonal variation was found in only one study which has the weakest
16 methodology to warrant completeness. Variation pattern was different in each study. If this
17 variation exists, it would probably be too low to have clinical consequences.

18

19 **Keywords:** Thrombophlebitis, Incidence, Seasons, Adult, Chronobiology phenomena.

20 **Abbreviations:** SVT: superficial vein thrombosis, DVT: deep vein thrombosis, PE: pulmonary
21 embolism.

22

1 **Introduction**

2 The knowledge of diseases prevalence/frequency seasonal variations may incite health
3 professionals to vigilance during peak periods, induce human resources adjustment during these
4 periods, and overall, give keys to understand the underlying pathophysiological mechanisms.

5 Seasonal variation of venous thromboembolism (VTE) frequency is debated [1–4]. Several
6 studies suggested that prevalence of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism
7 (PE) is higher in the winter and lower in the summer. This could be explained by the increased
8 levels of coagulation factors and the increased frequency of common transient infections
9 associated with cold temperatures [5–11]. However, if it does exist, this difference has been
10 estimated to be around 2% and does not seem to be clinically significant [2,4].

11 Considered as benign for a while, superficial vein thrombosis (SVT) became a new point of
12 interest in the field of VTE. Recent studies demonstrated its potential severity and opened new
13 ways of therapeutic management [12–18].

14 To our knowledge, only one study investigated circannual variation of SVT frequency [19].
15 Surprisingly, the SVT frequency was higher during the summer. However, the 123 patients of
16 this study were enrolled by a unique emergency department, potentially exposed to a different
17 population during the summer. Moreover SVT were not systematically confirmed by
18 ultrasonography, and frequencies were calculated with absolute numbers without adjustment
19 on a population denominator. As this kind of results may be influenced by the design of the
20 study, we aim to search for a seasonal variation of SVT frequency in large-scale studies using
21 different designs.

22

23

1 **Materials and Methods**

2 *Study Type*

3 We conducted a post-hoc analysis of individual data of three large French prospective studies
4 on SVT; the STENOX study, the POST study and the STEPH study. The STENOX study was
5 a national randomized controlled trial comparing a treatment by subcutaneous enoxaparin
6 sodium 4000 IU, subcutaneous enoxaparin sodium 150 IU/kg, oral tenoxicam 20 mg per day or
7 placebo once daily for 8 to 12 days. Four hundred and twenty seven patients have been enrolled
8 between April 1996 and April 1997 and between September 1997 and December 1998 [14].
9 The POST study was a national prospective epidemiological study whose main objective was
10 to assess the incidence of thromboembolic complications of SVT at 3 months. Eight hundred
11 and forty-four patients have been included between March 2005 and October 2006 [12]. The
12 STEPH study was a one-year prospective community-based incidence study performed in a
13 well-defined geographic area of 265,687 adult residents. One hundred and seventy-one patients
14 with SVT have been inventoried between November 14, 2011 and November 13, 2012 [18].

15 *Patients recruitment*

16 The STENOX study comprised hospitalized or non-hospitalized patients older than 18 years,
17 weighing 45 to 110 kg, with acute symptomatic lower-limb SVT at least 5 cm long on duplex
18 ultrasonography. Patients were not include if they had another thromboembolic event, a fragile
19 background (pregnancy, breastfeeding, women of childbearing age not using contraception,
20 thrombophilia, uncontrolled arterial hypertension, peptic ulcer, bacterial endocarditis, recent
21 stroke, other conditions favoring hemorrhage, history of hypersensitivity to heparins, history of
22 heparin-induced thrombocytopenia, hypersensitivity to paracetamol or nonsteroidal anti-
23 inflammatory agents, serum creatinine concentration above 1.81 mg/dL, platelet count below
24 100 G/L, prothrombin ratio below 60%, or contraindication to elastic bandages or support

1 stockings), if they required a specific treatment (anticoagulant or surgery), or if they had started
2 a treatment for more than 48 hours.

3 The POST study enrolled patients aged 18 years or older, with a symptomatic lower-limb SVT
4 more than 5 cm of length on duplex ultrasonography. Patients were not included if they
5 underwent a recent surgery, if SVT occurred after recent sclerotherapy or if the patient cannot
6 be follow up for 3 months. All office- and hospital-based vascular physicians who were
7 registered with 2 specialty societies, the Société Française de Médecine Vasculaire or the
8 Société Française de Phlébologie, were invited to enroll patients in the study.

9 The STEPH study included, during one year, all ≥ 18 -year old hospitalized or non-hospitalized
10 inhabitants of the study-area having an ultrasonography-confirmed SVT. Patients were
11 identified by both primary, secondary and tertiary care physicians from private and public
12 practices located in the study area.

13 *Cases ascertainment*

14 In the three studies, all SVT cases were objectively confirmed by a duplex ultrasonography and
15 reviewed blindly by an independent clinical adjudication committee.

16 *Statistical analysis*

17 Frequency of SVT was calculated for each season. Seasons were defined as followed: winter
18 from December 21 to March 20, spring from March 21 to June 20, summer from June 21 to
19 September 21 and autumn from September 22 to December 20. Seasonal rates of SVT were
20 compared, by the chi-square adjustment test, to a theoretical proportion of 25% of the events in
21 each season. Qualitative data were reported as numbers and percentages. Quantitative data were
22 reported as median and interquartile ranges. The significance level has been set at $p < 0.05$, with
23 bilateral setting. SAS-Windows® version 9.3 (SAS Institute, Cary, North Carolina) was used
24 to analyze and process all data. The peak-to-low ratios were used in univariate analyses of
25 seasonality and were performed using Episheet [20,21].

1 **Results**

2 Clinical characteristics of the 1395 patients included in the three studies are displayed in Table

3 1. For each study, the number of SVT cases included by season is presented in Table 2.

4 The time to peak was February 11th in the STENOX study, August 13th in the POST study and

5 March 24th in the STEPH study. In all three studies, there was a graphical trend toward a lower

6 frequency of SVT in summer (figure 1). Compared with a theoretical distribution of 25% events

7 for each season, the difference was statistically significant only in the POST study ($p = 0.536$

8 in STENOX, 0.044 in POST, and 0.412 in STEPH). The higher risk difference to 25% was -

9 6.1% (95% CI -11.7 - -0.5) in summer in STENOX, 7.1% (95% CI +2.7 - +11.5) in winter in

10 POST and 4.2% (95% CI -5.2 - +13.7) in spring in STEPH, corresponding to a relative risk of

11 $25/31.1 = 0.80$, $25/17.9 = 1.40$ and $25/20.8 = 1.20$, respectively. The peak-to-low ratio was

12 1,14[1-1,72] in the STENOX study, 1,01[1-1,29] in the POST study and 1,16[1-1,78] in the

13 STEPH study.

14

15

16

1 **Discussion**

2 Our study found a significant seasonal variation in the SVT frequency only in one of the three
3 studies. Variation pattern was also different in each study and their peak-to-low ratios were all
4 below 1.2.

5 To our knowledge, this is the first study assessing seasonal variation of SVT frequency with a
6 such statistical power: 171 to 805 patients have been included depending on the studies, and a
7 total of 4.75 seasonal cycles were analyzed, whereas Kakkos et al. based their analysis on only
8 123 patients and 2 seasonal cycles [19]. Methodological diversity of the studies allows to
9 discuss our results, based on the potential bias of each study. First, the inclusion process in the
10 STENOX and the POST studies could have been influenced by confusing factors, such as
11 newsletters or investigators' meetings. Secondly, the STENOX study did not include patients
12 presenting a SVT initially associated with DVT or PE. Finally, due to its interventional design,
13 the STENOX study presented several exclusion criteria and its results may not reflect the
14 frequency of SVT in an at-risk population. On the other hand, the STEPH study was designed
15 to achieve completeness as much as possible. All the primary, secondary and tertiary care
16 physicians, involved in the diagnosis of SVT, were called to be part of the study, and all adult
17 residents of the study-area could be included. However, because of its local focus and its one-
18 year duration, this study comprised only 171 patients and is therefore less powerful to analyze
19 a seasonal variation. Despite these methodological differences, patients' characteristics in the
20 three studies are similar and in accordance with clinical profile known from other large studies
21 on SVT [13,15].

22 Our results suggest a non-seasonality of SVT. If other more powerful and exhaustive studies
23 could find a seasonal variation, that variation would probably be of low magnitude and without
24 clinical significance: a risk difference lower than 7% seems to be far insufficient to justify
25 professional practical adaptation to seasonality.

1 Underlying pathophysiological mechanisms explaining any venous thromboembolism have
2 been described as the Virchow triad: vascular endothelial damage, stasis of blood flow, and
3 blood hypercoagulability. Some of those mechanisms are known to vary with seasons. This is
4 the case for example for lymphocyte mitogenic response, circulating leukocytes and pro-
5 inflammatory cytokines [22]. Until now, thromboses' frequency fluctuations, admitted for
6 myocardial infarction and discussed for DVT and PE, showed a higher frequency in winter [1–
7 3,23]. Various explanations have been suggested: modification of viscosity and coagulation
8 with air temperature [5], increased fibrinogen level up to 23% during the colder months [24,25],
9 higher frequency of transient infections (pneumonia and influenza) in winter [26], or limitation
10 of physical activity during the colder months [27].

11 Concerning SVT, we expected rather a higher frequency in summer. This was suggested by the
12 results of Kakkos et al [19]. Moreover, varicose veins, one of the main risk factors of SVT, are
13 known to cause more symptoms during summer [28]. On an anatomical point of view, the
14 superficial venous system is probably more exposed to variations of temperature than the deep
15 one, and we could therefore even expect a wider variation of SVT frequency than of DVT
16 frequency.

17 Refuting the hypothesis of a maximal frequency of SVT in summer, our results do not support
18 those explanations. This possible contradiction has been reported with other venous diseases:
19 chronic venous insufficiency are exacerbated if higher temperature, but venous leg ulcers are
20 less frequent in summer [29,30]. This result also reminds that out of its specific varicose veins
21 risk factor, SVT share all risk factors with DVT and PE [12,13].

22 In conclusion, if a seasonal variation of SVT frequency still could exist, its minimal frequency
23 would probably occurred in summer, and its variation would be lower than 7%, limiting its
24 clinical impact. Only a large-scale study using a comprehensive approach similar to the STEPH

- 1 study design, a wider area and an inclusion duration over several years, would allow to conclude
- 2 a potential seasonal variation of SVT frequency.

1 **References**

- 2 [1] Dentali F, Ageno W, Rancan E, Donati AV, Galli L, Squizzato A, et al. Seasonal and
3 monthly variability in the incidence of venous thromboembolism. *Thromb Haemost*
4 2011;106:439–47.
- 5 [2] Ribeiro DD, Bucciarelli P, Braekkan SK, Lijfering WM, Passamonti SM, Brodin EE, et
6 al. Seasonal variation of venous thrombosis: a consecutive case series within studies from
7 Leiden, Milan and Tromsø. *J Thromb Haemost* 2012;10:1704–7.
- 8 [3] Christensen AL, Dethlefsen C, Severinsen MT, Kristensen SR. Seasonal variation of
9 venous thrombosis: a consecutive case series within studies from Leiden, Milan and
10 Tromsø: a rebuttal. *J Thromb Haemost* 2013;11:568–70.
- 11 [4] Ribeiro DD, Lijfering WM, Rosendaal FR. Seasonal variation of venous thrombosis: a
12 consecutive case series within studies from Leiden, Milan and Tromsø: reply to a rebuttal.
13 *J Thromb Haemost* 2013;11:570–2.
- 14 [5] Bull GM, Brozovic M, Chakrabarti R, Meade TW, Morton J, North WR, et al.
15 Relationship of air temperature to various chemical, haematological, and haemostatic
16 variables. *J Clin Pathol* 1979;32:16–20.
- 17 [6] Keatinge WR, Coleshaw SR, Cotter F, Mattock M, Murphy M, Chelliah R. Increases in
18 platelet and red cell counts, blood viscosity, and arterial pressure during mild surface
19 cooling: factors in mortality from coronary and cerebral thrombosis in winter. *Br Med J*
20 (Clin Res Ed) 1984;289:1405–8.
- 21 [7] Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein
22 thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet*
23 2006;367:1075–9.

- 1 [8] Zöller B, Li X, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K. Age-and sex-specific seasonal
2 variation of venous thromboembolism in patients with and without family history: a
3 nationwide family study in Sweden. *Thromb Haemost* 2013;110:1164-71.
- 4 [9] Gallerani M, Boari B, de Toma D, Salmi R, Manfredini R. Seasonal variation in the
5 occurrence of deep vein thrombosis. *Med Sci Monit* 2004;10:CR191-6.
- 6 [10] Boulay F, Berthier F, Schoukroun G, Raybaut C, Gendreike Y, Blaive B. Seasonal
7 variations in hospital admission for deep vein thrombosis and pulmonary embolism:
8 analysis of discharge data. *BMJ* 2001;323:601-2.
- 9 [11] Guijarro R, Trujillo-Santos J, Bernal-Lopez MR, de Miguel-Diez J, Villalobos A, Salazar
10 C, et al. Trend and seasonality in hospitalizations for pulmonary embolism: a time-series
11 analysis. *J Thromb Haemost* 2015;13:23-30.
- 12 [12] Decousus H, Quéré I, Presles E, Becker F, Barrellier M-T, Chanut M, et al. Superficial
13 venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic
14 study. *Ann Intern Med* 2010;152:218-24.
- 15 [13] Galanaud J-P, Genty C, Sevestre M-A, Brisot D, Lausecker M, Gillet J-L, et al. Predictive
16 factors for concurrent deep-vein thrombosis and symptomatic venous thromboembolic
17 recurrence in case of superficial venous thrombosis. The OPTIMEV study. *Thromb*
18 *Haemost* 2011;105:31-9.
- 19 [14] Superficial Thrombophlebitis Treated By Enoxaparin Study Group. A pilot randomized
20 double-blind comparison of a low-molecular-weight heparin, a nonsteroidal anti-
21 inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial vein thrombosis. *Arch*
22 *Intern Med* 2003;163:1657-63.
- 23 [15] Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, Bauersachs RM, Boda Z, Brenner B, et al.
24 Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med*
25 2010;363:1222-32.

- 1 [16] Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of
2 the leg. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD004982.
- 3 [17] Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al.
4 Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of
5 Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical
6 Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e419S – 94S.
- 7 [18] Frappé P, Buchmuller-Cordier A, Bertolotti L, Bonithon-Kopp C, Couzan S, Lafond P, et
8 al. Annual diagnosis rate of superficial vein thrombosis of the lower limbs: the STEPH
9 community-based study. *J Thromb Haemost* 2014;12:831–8.
- 10 [19] Kakkos SK, Lampropoulos G, Papadoulas S, Ntouvas I, Tsolakis I. Seasonal variation in
11 the incidence of superficial venous thrombophlebitis. *Thrombosis Research* 2010;126:98–
12 102.
- 13 [20] Christiansen CF, Pedersen L, Sørensen HT, Rothman KJ. Methods to assess seasonal
14 effects in epidemiological studies of infectious diseases--exemplified by application to the
15 occurrence of meningococcal disease. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:963–9.
16 doi:10.1111/j.1469-0691.2012.03966.x.
- 17 [21] Rothman KJ. *Episheet. Spreadsheets for the Analysis of Epidemiologic Data.* 2008.
18 Available at: <http://krothman.hostbyvet2.com/episheet.xls>
- 19 [22] Backetman K, Emerudh J. Biological and methodological variation of lymphocyte
20 subsets in blood of human adults. *J Immunol Methods* 2007;322:20–7.
- 21 [23] Ornato JP, Peberdy MA, Chandra NC, Bush DE. Seasonal pattern of acute myocardial
22 infarction in the National Registry of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*
23 1996;28:1684–8.
- 24 [24] Stout RW, Crawford V. Seasonal variations in fibrinogen concentrations among elderly
25 people. *Lancet* 1991;338:9–13.

- 1 [25] Elwood PC, Beswick A, O'Brien JR, Renaud S, Fifield R, Limb ES, et al. Temperature
2 and risk factors for ischaemic heart disease in the Caerphilly prospective study. *Br Heart*
3 *J* 1993;70:520–3.
- 4 [26] Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, et al.
5 Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004;292:1333–40.
- 6 [27] Rosenfeld BA, Faraday N, Campbell D, Sakima N, Bell W. The effects of bedrest on
7 circadian changes in hemostasis. *Thromb Haemost* 1994;72:281–4.
- 8 [28] Piérard-Franchimont C, Hermanns-Lê T, Lesuisse M, Piérard GE. Climatic impact on
9 venous ulcers of the leg. *Rev Méd Liège* 2012;67:573–5.
- 10 [29] Klode J, Stoffels I, Körber A, Weindorf M, Dissemond J. Relationship between the
11 seasonal onset of chronic venous leg ulcers and climatic factors: Seasonal onset of chronic
12 venous leg ulcers and climatic factors. *JEur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:1415–9.
- 13 [30] Simka M. Seasonal variations in the onset and healing rates of venous leg ulcers.
14 *Phlebology* 2010;25:29–34.
15
16
17

1 **Tables**

2 Table 1. Patients and SVT characteristics

	STENOX	POST	STEP11	Total
SVT, n (%)	419 (100.0)	805 (100.0)	171 (100.0)	1395 (100.0)
Women, n (%)	265 (63.2)	521 (64.7)	111 (64.9)	897 (64.3)
Age (median), (IQR)	65 (53-73)	65 (50-74)	68 (56-79)	65 (52-74)
BMI >30 kg/m ² , n (%)	89 (21.2)	230 (28.7)	37 (25.3)	356 (26.0)
Personal history of thromboembolism, n (%)	61 (14.6)	172 (22.0)	33 (24.3)	266 (19.9)
SVT at or above knee, n (%)	-	242 (46.3)	57 (33.3)	299 (48.8)
Associated DVT and/or PE, n (%)	-	204 (25.3)	45 (26.3)	249 (25.5)

3

1 Table 2. Number of SVT cases included by seasons, n (%)

	1996	STENOX 1997	1998	2005	POST 2006	STEPII 2012
Winter		26 (15.7)	74 (26.0)		118 (32.1)	39 (22.8)
Spring	21 (30.9)		80 (28.1)	194 (27.5)	84 (22.8)	50 (29.2)
Summer	10 (14.7)		66 (23.2)	174 (24.7)	74 (20.1)	36 (21.1)
Autumn	20 (29.4)	57 (34.3)	65 (22.8)	161 (22.8)		46 (26.9)
Total	51 (75.0)	83 (50.0)	285 (100.0)	529 (75.0)	276 (75.0)	171 (100.0)

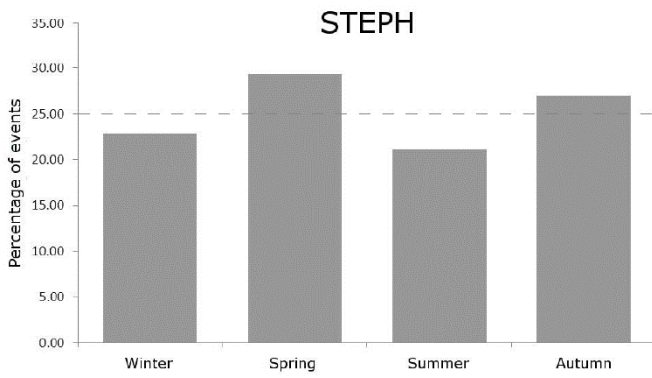
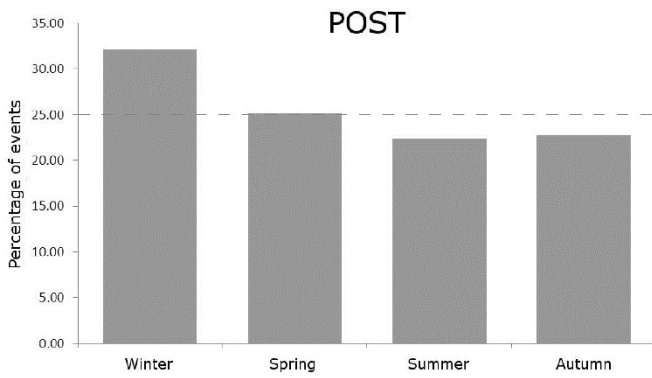
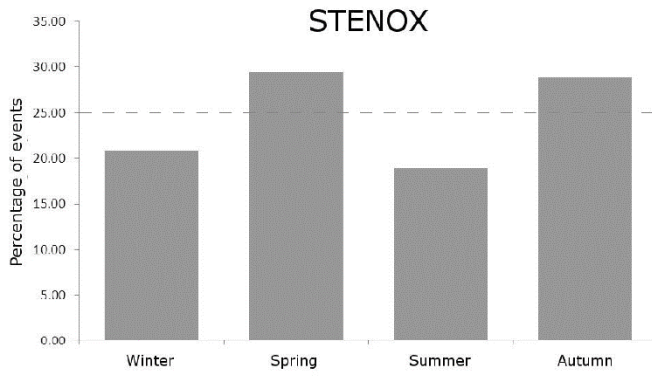
2

3

4

5

1 Figure 1. Seasonal differences in the frequency of SVT



2

1 **Tables legends and figures legends**

2 Table 1. Patients and SVT characteristics

3 IQR: interquartile range; BMI: body mass index; SVT: superficial vein thrombosis; DVT: deep
4 vein thrombosis; PE: pulmonary embolism.

5

6 Table 2. Number of SVT cases included by seasons, n (%)

7 SVT: superficial vein thrombosis

8

9 Figure 1. Seasonal differences in the frequency of SVT

10

11

12

13

14

1 **Authors Contributions**

2 Conception and study design: Laurent Bertoletti, Andréa Buchmuller-Cordier, Hervé

3 Décousus, Paul Frappé, Emilie Presles, Bernard Tardy.

4 Data collection: Andréa Buchmuller-Cordier, Adel Merah.

5 Administrative, technical, or logistic support: Paul Frappé, Adel Merah.

6 Data analysis: Emilie Presles.

7 Data interpretation: All.

8 Manuscript drafting: Laurent Bertoletti, Andréa Buchmuller-Cordier, Paul Frappé, Claire Le

9 Hello, Déborah Peycelon.

10 Critical writing and final approval of manuscript version to be published: All.

11

12

1 **Conflict of interest statement**

- 2 The authors declare they have no potential conflict of interest related to this research.

1 **Role of the funding source**

2 The STENOX study was supported by a grant from Laboratoire Aventis.

3 The POST study received funding provided by GlaxoSmithKline, Sanofi-Aventis, the French
4 Ministry of Health and Sports (Programme Hospitalier de Recherche Clinique), the Société
5 Française de Médecine Vasculaire, and the Société Française de Phlébologie.

6 The STEPH study was supported by the French Ministry of Health and Sports (Programme
7 Hospitalier de Recherche Clinique).

8 Funding had no role in the conception of the study, data collection, data analysis and manuscript
9 writing.

11. Article 7 : Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2015

INVITED REVIEW

Spontaneous acute superficial vein thrombosis of the legs: do we really need to treat?

H. DÉCOUSUS,*†‡ L. BERTOLETTI*†‡ and P. FRAPPÉ*†§

*Inserm, CIE3; †EA3065, Université Jean Monnet, PRES de Lyon; ‡Service de Médecine et Thérapeutique, Hôpital Nord, CHU de Saint-Etienne; and §Département de Médecine Générale, Université Jean Monnet, Saint-Etienne, France

To cite this article: Décousus H, Bertolotti L, Frappé P. Spontaneous acute superficial vein thrombosis of the legs: do we really need to treat? *J Thromb Haemost* 2015; **13** (Suppl. 1): S230–S237.

Summary. Spontaneous acute superficial vein thrombosis (SVT) of the leg is now generally recognized as an integral component of venous thromboembolic disease with potentially severe consequences. However, the relatively low grades of some current international recommendations and uncertainty regarding the cost-effectiveness of available therapies may prompt questioning of the real need to treat patients with SVT and explain the persisting heterogeneity of their management in practise. Yet several studies have consistently shown high rates of thromboembolic complications associated with SVT, whether at first presentation or during follow-up. The CALISTO trial established for the first time the clinical benefit of a well-defined anticoagulant regimen for the prevention of serious thromboembolic complications in SVT patients, and we believe that patients such as those included in this trial should receive this regimen as tested. However, several areas of uncertainty remain for categories of SVT patients not evaluated in CALISTO.

Keywords: anticoagulants; saphenous vein; thrombosis; treatment; venous thromboembolism.

Introduction

Due to considerable efforts in clinical research during the past decade, the perception of superficial vein thrombosis (SVT) has progressed from a benign, localized inflammation of a superficial vein (as reflected by the previous, probably misleading, terminology ‘superficial thrombophlebitis’) to a recognized integral component of venous thromboembolic disease with potentially severe consequences. Several consensus groups have now issued recommendations for more aggressive therapy, mainly with

anticoagulants (Table 1) [1–5]. However, the relatively low grades of some of these recommendations and uncertainty regarding the cost-effectiveness of available therapies [6] may prompt questioning of the real need to treat patients with SVT. Considerable variations in the management of these patients still exist, including underuse of anticoagulant therapy [7,8]. In the present review, SVT will refer exclusively to acute, spontaneous SVT of the lower limbs.

What is SVT?

Superficial vein thrombosis is a thrombus developing in a superficial vein. It has long been estimated to be more frequent than deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) [9]. In the recently published, and so far only, community-based study evaluating the incidence of SVT in a well-defined area of France, we found that this incidence was 0.64 per 1000 person-years, was higher in women, and increased with advancing age irrespective of gender [10]. This incidence is half that of DVT and close to that of PE, when compared to data obtained in another French community-based study using similar methodology [11]. These data nevertheless indicate that SVT is a frequent disease.

Superficial vein thrombosis is most often seen in outpatients, typically women, with a mean age of 60 years, high body weight and/or a history of varicose veins [10,12,13]. Clinical signs and symptoms include the presence of a visible warm, red, tender, swollen area along the course of a superficial vein, often palpable as a cord [14,15]. In 60–80% of cases, the SVT is located in the great saphenous vein (GSV), in 10–20% in the short saphenous vein (SSV) and in 10–20% in other leg veins, occurring bilaterally in 5–10% of patients [10,12,16]. As signs and symptoms are sometimes not specific, and extension of SVT is often underestimated clinically, duplex ultrasonography is necessary for the confirmation of diagnosis and extent of thrombosis [14,15].

Considering the inflammatory component of SVT, often associated with pain and impaired mobility,

Correspondence: Hervé Décousus, CIC-EC Inserm, CIE3, Hôpital Nord, CHU de Saint-Etienne, 42055 Saint Etienne Cedex 2, France. Tel.: +33 4 77 42 76 37; fax: +33 4 77 12 78 20. E-mail: herve.decousus@chu-st-etienne.fr

Table 1 Main recent recommendations for the treatment of SVT

Kearon <i>et al.</i> [1]	In patients with SVT of the lower limb of at least 5 cm in length, we suggest the use of a prophylactic dose of fondaparinux or LMWH for 45 days over no anticoagulation (Grade 2B) In patients with SVT who are treated with anticoagulation, we suggest fondaparinux 2.5 mg daily over a prophylactic dose of LMWH (Grade 2C)
Kalodiki <i>et al.</i> [2]	All patients with SVT should be treated with compression therapy Immediate mobilization with elastic compression is mandatory. Patients should not be confined to bed Patients with SVT, with an inflamed and thrombosed superficial vein longer than 5 cm on duplex ultrasound should have LMWH at intermediate or therapeutic dose for 4 weeks. The dosage and duration of anticoagulation depends on concomitant diseases and other risk factors for VTE In patients with extended SVT (> 10 cm) with additional risk factors for VTE, subcutaneous fondaparinux in prophylactic doses should be considered for 6 weeks Routine surgical ligation of the sapheno-femoral or sapheno-popliteal junction to prevent SVT extension into the deep veins is not advised. However, following SVT treatment, as SVT on varicose veins could recur and it is a sign of advanced chronic venous insufficiency, appropriate treatment of varicose veins could prevent further problems
Tait <i>et al.</i> [3]	Patients with confirmed SVT within 3 cm of the sapheno-femoral junction should be considered for therapeutic anticoagulation (2B) Patients with SVT and risk factors for extension, recurrence or progression should be offered treatment with prophylactic doses of LMWH for 30 days (currently an unlicensed indication) or fondaparinux for 30–45 days (1B) Other patients with SVT should be offered 8–12 days NSAIDs unless contraindicated (1A).
Di Nisio <i>et al.</i> [4]	Given the available evidence, prophylactic dose fondaparinux appears to be a valid treatment option in patients with SVT. Fondaparinux should be given at a dose of 2.5 mg s.c. Once daily for 45 days Final recommendations cannot be drawn for LMWH, UFH, or NSAIDs Data are still too preliminary to draw firm conclusions on the role of surgery and the topical, oral, and parenteral treatments evaluated this far
Nicolaidis <i>et al.</i> [5]	The LMWH in intermediate doses for at least 1 month is recommended (level of evidence: moderate) Fondaparinux 2.5 mg daily for at least 4 weeks is an effective treatment (level of evidence: high). Surgery is not better than LMWHs (level of evidence: low)

Table 1 (Continued)

When thrombus is close to sapheno-femoral or sapheno-popliteal junctions, LMWHs in therapeutic doses or surgery (ligation) are both acceptable options depending on the patient's characteristics and the treating physician's preference (level of evidence: low) For isolated SVT at the below knee segment confined to varicosities, local application of heparinoids, NSAIDs, and elastic stockings are acceptable treatment options (level of evidence: low)
--

treatment should first aim to relieve local symptoms. This may be achieved with analgesics, topical or oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and topical formulations of heparin, in combination with compression stockings, and thrombectomy in patients suffering from intense pain [4,14,15]. However, such symptomatic treatment is likely to be insufficient in many SVT patients.

What is beyond superficiality at first presentation?

There are evident links between SVT and DVT/PE. The risk factors are shared [14,16]. SVT is itself a risk factor for DVT or PE: the lifetime risk of DVT or PE is increased four- to sixfold in patients with a history of SVT [17–19]. However, venous insufficiency is much more common in the context of SVT (> 80% of cases) [10,12,13]. In the absence of varicose veins, other possible causes of SVT include autoimmune disease, malignant disease, and thrombophilia, as for DVT [14]. Another difference is that the 3-month mortality of patients with SVT is less than 1% as opposed to ~5% in patients DVT or PE, probably because SVT patients are younger and have fewer comorbidities [14,15]. Two mechanisms conceivably underlie the association between SVT and DVT or PE, namely: (i) migration of the SVT toward the deep venous system *via* the sapheno-femoral junction (SFJ), the sapheno-popliteal junction or a perforating vein, and (ii) a state of hypercoagulability that may explain the non-contiguous coexistence of the two types of thrombosis. Several historical studies raised the alert that SVT may be indicative of more widespread concomitant thrombosis. In these studies, systematic ultrasonography revealed a concomitant DVT in 6–36% of SVT patients [20–25], a concomitant PE was clinically suspected in 2–13% [21,26–28], while systematic lung scanning resulted in the detection of asymptomatic PE in up to 33% [29].

These early studies were criticized due to their predominantly retrospective nature, the small number of patients included and the fact that patients were selected in the vascular units to which they had been referred. However, their results were consistently confirmed in larger prospective epidemiological studies, whether conducted in the secondary/tertiary or primary care settings: about 25–30% of patients with SVT exhibit a concomitant DVT or

symptomatic PE at first presentation, around 5% having PE (Table 2) [10,12,16]. SVT in non-varicose veins, age > 75 years, inpatient status and active cancer were found to be independently associated with the presence of concomitant DVT at presentation [16]. Interestingly, these studies showed that about 40–50% of concomitant DVT were proximal DVT, more prone to embolization, and about 40–45% were not contiguous to the SVT [10,12,16]. These findings emphasize that duplex ultrasonography should be mandatory in all SVT patients at first presentation not only to confirm diagnosis but also to exclude concomitant DVT. The examination should be bilateral as contralateral DVT is sometimes observed [2,5]. Careful search for symptoms or signs suggestive of PE is also of major importance. Clearly, SVT patients identified as having associated DVT or PE at presentation require treatment with therapeutic doses of an anticoagulant agent administered according to guidelines [1].

What is the risk of subsequent thromboembolic complications in patients with isolated SVT at first presentation?

Patients with acute isolated SVT (i.e. with no DVT or PE at presentation) are at risk of subsequent thromboembolic complications, including DVT or PE, as well as SVT recurrence or extension (Table 3). The main independent risk factors for such complications reported to date include male gender, severe venous insufficiency, SVT in

a non-varicose vein, a history of DVT or PE, and a history of cancer [12,30–32]. Most studies, whether randomized or prospective observational, showed that the risk of symptomatic DVT or PE at 3 months from the index isolated SVT event was between 3.0% and 3.5%, even though most patients received some form of active anticoagulant treatment [12,33–35]. These data suggest either that the risk of symptomatic venous thromboembolic complications observed in these studies was underestimated or that the treatments administered were poorly effective. In two retrospective cohort studies of patients with isolated SVT not routinely treated with anticoagulants, the rate of symptomatic DVT or PE was still consistently found to be 3.2% at 6 months [36] and 3.4% at 3 months [19] in a real-life setting. The CALISTO study was a randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the benefit–risk ratio of a 45-day course of an anticoagulant (fondaparinux) in patients with isolated SVT at inclusion [13]. Its placebo group therefore provided a unique opportunity to evaluate the rate of symptomatic thromboembolic complications in such patients when untreated [13,37]. However, in this study, the rate of symptomatic DVT or PE at day 77 after the SVT index event was only 1.5%. This apparently low rate of DVT or PE can likely be explained by the exclusion of patients at particularly high risk of such complications (such as those with active cancer and recent venous thromboembolism) from CALISTO to avoid their possible exposure to placebo. In such high-risk patients, the 3-month risk of DVT or PE was estimated to be 4.7% in prospective observational studies, even though 84% of patients received various anticoagulant treatments [32]. In addition, the close clinical monitoring of patients in the context of a trial including placebo-treated patients (probably more intensive than that in a real-life setting) may have elicited early discovery of SVT extensions, that is, before their propagation into the deep venous system. In favor of the latter explanation, the rate of confirmed symptomatic extensions found in CALISTO (7.3%) [37] was twice that found in the prospective observational POST study of patients with isolated SVT (3.3%) [12], while the rate of DVT or PE in POST (3.3%) was twice that in CALISTO (Table 3), POST having included unselected patients monitored as *per* routine practise. Moreover, in CALISTO, the management of venous thromboembolic events occurring during follow-up was left to the investigator’s discretion. The placebo group of CALISTO therefore allowed interesting observations regarding the clinical management and outcome of symptomatic SVT extensions in patients with isolated SVT at presentation [13,37].

The primary efficacy endpoint of CALISTO was a composite of symptomatic outcomes including DVT, PE, SVT recurrences, and SVT extensions [13]. The SVT extensions considered in this endpoint were those spreading to within ≤ 3 cm from the SFJ. Patients with such extensions at

Table 2 Concomitant DVT or PE in patients with SVT at first presentation

Study	POST [12]	OPTIMEV [16]	STEPH [10]
Setting	Secondary/tertiary	Secondary/tertiary	Primary
No. of patients with SVT, no. (%)	844	788	171
Concomitant DVT or PE, no. (%) [*]	210 (24.9)	232 (29.4)	45 (26.3)
Concomitant DVT, no. (%) ^{†‡}	198 (23.5)	227 (28.8)	42 (24.6)
Proximal	82	–	20
Distal	114	128 (16.2)	23
Not contiguous to the SVT	83	–	19
Concomitant symptomatic PE, no. (%)	33 (3.9)	54 (6.8) [§]	8 (4.7)

^{*}Patients could have had more than one concomitant event. All events were confirmed by objective tests. [†]DVT location was missing for two patients in POST and 12 in OPTIMEV. The number of patients with proximal DVT is not reported in the OPTIMEV publication and cannot be calculated due to the missing data on location. [‡]In five patients, no concomitant DVT was identified.

Table 3 Subsequent symptomatic thromboembolic complications in patients with isolated SVT at first presentation in the main studies addressing this issue^a

Study/setting	Treatment received	Symptomatic thromboembolic complications
STENOX [33] Randomized trial, <i>N</i> = 427	LMWH low dose: 25.9% LMWH high dose: 24.8% NSAID: 23.2% Placebo: 26.2% For 8–12 days	DVT or PE at 3 months: 3.3% DVT: 2.8%; PE: 0.7%
VESALIO [34] Randomized trial, <i>N</i> = 164	LMWH low dose: 49.4% LMWH high dose: 50.6% For 30 days	DVT or PE at 3 months: 3.1% DVT: 2.4%; PE: 0.6%
POST [12] Prospective observational study, <i>N</i> = 600	One or more anticoagulant: 90.5% LMWH high (62.9%) of low (36.7%) dose for a median of 11 days VKA: 16.8% for a median of 81 days Oral NSAID (8.2%) and surgery (10.2%)	Thromboembolic complications at 3 months: 8.3% DVT or PE: 3.3% DVT: 2.8% (half being proximal); PE: 0.5% SVT extension: 3.3% (irrespective of distance to the SFJ) SVT recurrence: 1.9%
OPTIMEV [16] Prospective observational study, <i>N</i> = 499	Anticoagulants: 76.4% (for > 45 days: 24.6%) LMWH only: 53.5% LMWH + VKA: 29.9%	DVT: 0.6%; PE: 0.6% SVT recurrence: 1.8%
CALISTO [13,37] Randomized trial (placebo group), <i>N</i> = 1500	Placebo	Thromboembolic complications at 77 days: 9.4% DVT: 1.3%; PE: 0.4% DVT or PE: 1.5% SVT extension: 7.3% (\leq 3 cm from the SFJ: 3.6%; > 3 cm from the SFJ: 3.7%) SVT recurrence: 1.7%
STEFILUX [35] Randomized trial, <i>N</i> = 648	LMWH intermediate dose for 10 days: 32.7% LMWH intermediate dose for 30 days: 33.8% LMWH low dose for 30 days: 33.5% NSAID: 8%; Acenocoumarol: 1%	DVT or PE at 3 months: 3.4% DVT: 3.1%; PE: 0.3%
van Weert [36] Retrospective cohort study, <i>N</i> = 185	No treatment registered: 83%	DVT or PE at 6 months: 3.2% DVT: 2.7%; PE: 0.5%
Danish National Patient Registry [19] Retrospective nationwide cohort study, <i>N</i> = 10 973	No routine anticoagulant treatment	DVT or PE at 3 months: 3.4% DVT: 2.5%; PE: 0.9%

^aThe main independent risk factors for such complications reported to date include male gender, severe venous insufficiency, SVT in a non-varicose vein, a history of DVT or PE, and a history of cancer [12,30–32].

screening were excluded from the trial, as most authors and consensus groups emphasize that extensions involving the SFJ: (i) are associated with an increased risk of thrombus propagation into the deep venous system, (ii) can be considered as serious as a proximal DVT, and (iii) should be treated with full-dose anticoagulant or surgically by ligation of the SFJ or thrombectomy [3,5,38–42]. In accordance with these recommendations, most (48 of 54) placebo-treated patients with a SVT extension involving the SFJ received these treatments [37]. Moreover, such extensions were associated with other significant medical resource consumption, including additional face-to-face visits, ultrasonography examinations and hospitalizations [37]. Nevertheless, 5 of these 54 patients (9.3%) subsequently developed DVT or PE, confirming the severity of extensions involving the SFJ.

What was less expected was the outcome of placebo-treated patients experiencing symptomatic SVT extension not reaching the SFJ (i.e. extensions to > 3 cm from the SFJ) [37]. These extensions were not part of the primary outcome of CALISTO but could be analyzed *post hoc* as they were prospectively recorded and confirmed by ultra-

sonography and central blind adjudication. First, these extensions occurred as frequently as those involving the SFJ (3.7% vs. 3.6%). Second, patients with such extensions received anticoagulant therapy just as often, were treated surgically almost as often, and had a medical resource consumption similar to that of patients with an extension involving the SFJ. Importantly, as in the latter patients, this care did not prevent these patients from subsequently experiencing DVT or PE, which occurred in 5 (8.9%) of the 56 placebo-treated patients having such extensions. Overall, these findings suggest that patients with an extension to > 3 cm and to \leq 3 cm, respectively, from the SFJ are similar, the only difference being that the former were seen at an earlier disease stage. Thus, it appears that SVT extension *per se* is indicative of severity, regardless of the distance from the SFJ. In CALISTO, ultrasonography was permitted only to confirm symptomatic events, systematic ultrasound examinations being discouraged. It could therefore be reasoned that monitoring of asymptomatic SVT patients using serial ultrasonography may have been of value for early detection of extensions. However, data from POST indicated that

systematically planned compression ultrasonography was neither efficient nor cost-effective [43]. Taking into account SVT extensions not reaching the SFJ, the overall rate of serious symptomatic thromboembolic complications observed at day 77 in the placebo group of CALISTO was 9.4% [37].

What evidence supports anticoagulant treatment for patients with acute isolated SVT?

Considering the above data, the therapeutic approach for SVT should aim not only to resolve or relieve local symptoms, but more importantly to prevent the possible extension of SVT into the deep venous system. Several small studies investigated the ability of surgery or oral NSAIDs to prevent thromboembolic complications, but data are too limited to draw conclusions about their overall clinical benefit, if any [4]. A few other studies evaluated anticoagulants for secondary prevention in patients with isolated SVT.

Early studies evaluated prophylactic, intermediate or therapeutic doses of unfractionated heparin (UFH) or low molecular weight heparin (LMWH), but were small and had various methodological limitations [33,34,44–47]. None provided clear conclusions on anticoagulant strategies for the effective prevention of symptomatic thromboembolic complications of SVT, leading at that time to weak and/or varying recommendations regarding the use of anticoagulant therapy in patients with isolated SVT (ranging from ‘watchful waiting’ to anticoagulant treatment for 6–12 weeks) [14,40–42], and consequently to heterogeneous therapeutic strategies in clinical practise. For instance, in the POST study, 90.5% patients with acute isolated SVT received one or more anticoagulant drugs, mostly LMWH (Table 3) [12]. Elastic compression stockings were prescribed for 97.7% of patients, topical NSAIDs and oral NSAIDs being prescribed for 47.2% and 8.2% of patients, respectively. Specific surgery (e.g. stripping or ligation) was planned in 10.2% of patients. In contrast, in a retrospective cohort study conducted in the Dutch primary care setting, only 17% of patients with SVT were treated, receiving mainly NSAIDs and compression stockings [36].

Despite their limitations, these early studies provided useful information, which served as foundation for subsequent investigations. First, they showed encouraging results in favor of anticoagulation over first-line surgery or oral NSAIDs [33,34,44–47]. Second, they provided hints on what could be the optimal anticoagulant regimen for patients with SVT. The four-arm STENOX study comparing a low (prophylactic)- and high (therapeutic)-dose regimen of LMWH to oral NSAIDs and placebo for 12 days suggested that the high-dose LMWH regimen did not provide any additional benefit compared with the low-dose regimen [33]. Importantly, the initial benefit seen with LMWH was lost at 3-month follow-up, indicating that the duration of treatment of 12 days was too short.

The two-arm VESALIO study comparing a low-dose LMWH treatment to an intermediate-dose LMWH treatment for 30 days showed that the early apparent benefit observed with the intermediate dose was lost after treatment had been stopped, suggesting that even 30 days of LMWH treatment was insufficient [34]. It is striking that these findings were consistently confirmed in more recently published studies [35,48], which showed that treatment with an intermediate dose of LMWH for either 14 [48] or 30 days [35] was insufficient.

It was thus in a context of uncertainty regarding the clinical benefit of LMWH in preventing thromboembolic complications in patients with acute isolated SVT and the optimal dose and duration of LMWH treatment to be used, that European investigators involved in the field designed the CALISTO randomized trial, including 3002 patients with a SVT longer than 5 cm [13]. The study had to be placebo-controlled in order to demonstrate that patients with acute isolated SVT were indeed at increased risk of serious thromboembolic complications, and because no treatment had previously shown clinically relevant benefit. Only symptomatic events were considered in the primary efficacy outcome, including the most serious events, namely DVT, PE and SVT extension reaching the SFJ. A prophylactic dose of fondaparinux (2.5 mg) was chosen, based on the STENOX results. The duration of treatment had to be more than 30 days to avoid any rebound phenomenon, as was seen in VESALIO, and was empirically set at 45 days. CALISTO met its primary objective, demonstrating that fondaparinux significantly reduced at day 49 (end of treatment) the risk of the composite of death and symptomatic thromboembolic events (primary efficacy) by 85%, symptomatic DVT or PE by 85%, symptomatic SVT extension by 92%, and symptomatic SVT recurrence by 79%. These benefits were achieved without increase in the risk of bleeding and were maintained at 1-month follow-up after treatment cessation (day 77). Interestingly, fondaparinux reduced by the same magnitude the risk of extension to ≤ 3 cm and to > 3 cm from the SFJ, from 3.6% to 0.3% and from 3.7% to 0.8%, respectively, at day 77 [37]. This was associated with reduced use of medical resources, particularly in terms of anticoagulant treatment at therapeutic dosage (0% vs. 2.4%), surgery to treat SVT (0.5% vs. 3.6%), and need for additional ultrasonography examinations (0.5% vs. 3.2%), face-to-face visits (0.5% vs. 3.9%) and hospitalizations (0.5% to 3.7%) [37]. Importantly, none of the fondaparinux-treated patients presenting symptomatic SVT extension, whether or not involving the SFJ, subsequently experienced DVT or PE, emphasizing that serial ultrasonographic monitoring is not necessary when effective treatment is applied [37]. Overall, in CALISTO, fondaparinux reduced by 79% the rate of any symptomatic thromboembolic complication up to day 77, from 9.4% (141/1500) with placebo to 1.9% (29/1502; $P < 0.001$; number needed to treat: 13) [37].

Do we really need to provide anticoagulant treatment to patients with acute isolated SVT?

CALISTO was a large randomized, double-blind study conducted in a well-defined patient population. Considering the 9.4% risk of serious events at day 77 observed in the placebo group of CALISTO, all patients with a spontaneous acute isolated SVT of the leg at least 5 cm long, but not reaching the SFJ, should in our view receive fondaparinux [1,4]. LMWH may represent an alternative in such patients [1]. However, even though some studies suggested that intermediate dose LMWH might be effective [34,35], this has to be confirmed, as does the optimal duration of LMWH treatment. Considering the 45-day treatment duration, and despite the feasibility of self-injection (performed by over 90% of patients in CALISTO), new oral anticoagulant agents seem attractive alternatives to subcutaneous injections. However, their benefit–risk ratio in this context remains to be established (ClinicalTrials.gov identifiers of ongoing trials: NCT01499953 and NCT02123524).

In Europe, fondaparinux is the only anticoagulant approved for the treatment of adults with acute symptomatic spontaneous SVT of the leg without concomitant DVT. Yet the fondaparinux Summary of Product Characteristics recommends that treatment should be continued for a minimum of 30 days and up to a maximum of 45 days in patients at high risk of thromboembolic complications, a reduced 30-day treatment duration being suggested for some patients [6,49]. Although there is some evidence allowing identification of patients at high risk of thromboembolic complications that should receive a 45-day treatment, patients at lower risk who could receive a shorter 30-day course of fondaparinux (a treatment duration never tested in a clinical trial) are less easy to identify. As previously mentioned, male gender, severe venous insufficiency, SVT in a non-varicose veins, a history of DVT or PE, and a history of cancer have been reported to be independent risk factors for subsequent thromboembolic complications in patients with isolated SVT at presentation [12,30–32]. Although no multivariate analysis was performed on CALISTO data, subgroup analyses on the primary outcome (day 49) showed, not surprisingly, numerically higher rates of events in patients aged over 75 years, those weighing over 100 kg, and those with a creatinine clearance below 50 mL min^{-1} , a history of DVT, PE or SVT or multiple SVT (even though these events were not recent in CALISTO), a qualifying SVT located above the knee, involving the GSV, or with its head < 10 cm from the SFJ (up to 14% of events at day 49) [13]. Interestingly, in the fondaparinux group, whatever the subgroup risk profile, the thromboembolic complication rate was low, close to 1%. As among placebo-treated patients in CALISTO, the rate of primary efficacy events at day 49 was still 4.1% in those with no evident risk factors [49], identifying

patients at lower risk who could benefit from a reduced 30-day course of treatment without any rebound phenomenon remains a challenge. Although the cost-effectiveness of a 45-day treatment has been challenged [6], such economic evaluations should now include recent data regarding the actual cost of SVT extensions observed in a real-life setting [26]. Moreover, as it appears ethically difficult to leave untreated any patients resembling those included in CALISTO, the cost of managing such patients without using fondaparinux, including use of inadequately evaluated treatments and repeated ultrasonographic examinations as practiced in some countries [12,16], should be considered. All these costs, including the direct cost of fondaparinux, vary widely between countries. In contrast, the 45-day fondaparinux regimen is a well-defined (in terms of dose and duration), effective, and safe treatment, not requiring any additional monitoring tests [4,13].

Conclusion and areas of uncertainties remaining

Available clinical evidence indicates that patients such as those included in the CALISTO study should receive a 45-day course of once-daily subcutaneous fondaparinux 2.5 mg, ideally by self-injection. Further analyses are needed to establish whether this strategy is cost-effective. The benefit–risk ratio of using shorter treatment durations or other anticoagulant agents remains speculative, and in our view such strategies cannot be recommended. It is acknowledged that various patient groups were not included in CALISTO, and thus, several questions remain unanswered. For instance, should we increase the dose and/or duration of anticoagulant treatment in patients with a recent history of venous thromboembolism or active cancer? Would the recommendation of anticoagulant use at therapeutic dose or surgery in patients with SVT involving the SFJ be confirmed in a dedicated trial? Should we decrease the dose and/or duration of anticoagulation in patients with a high bleeding risk? Do patients with a SVT measuring less than 5 cm really need anticoagulant treatment and if so, at what dose and for what duration? Which anticoagulant should we use (and with what dosage regimen) in pregnant women with SVT, as fondaparinux is not recommended during pregnancy? Would a combination of anticoagulants and NSAIDs provide any additional benefit in some patients, considering the increased bleeding risk of such combination therapy? Finally, should we modify our strategy for thromboprophylaxis in patients with a history of SVT exposed to additional risk factors in a later life, as suggested by the results of a recent study [50,51]? All these areas of uncertainty deserve further investigations as such situations are frequently encountered in clinical practise and can currently only be managed on a case-by-case basis according to the treating physician's judgement.

Disclosure of Conflict of Interests

H. Decousus reports personal fees from ASPEN and Pfizer/Bristol-Meyers Squibb; and personal fees and grants from Daiichi-Sankyo Pharma and Bayer, outside the submitted work. The other authors state that they have no conflict of interest.

References

- 1 Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR, American College of Chest physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; **141** (2 Suppl.): e419S-94S.
- 2 Kalodiki E, Styrtnova V, Allegra C, Andreozzi G, Antignani PL, Avram R, Brkijacic B, Cadariou F, Dzinich C, Fareed J, Gaspar L, Geroulakos G, Jawien A, Kozak M, Lattimer CR, Minar E, Partsch H, Passariello F, Patel M, Pécsvárdy Z, et al. Superficial vein thrombosis: a consensus statement. *Int Angiol* 2012; **31**: 203-16.
- 3 Tait C, Baglin T, Watson H, Laffan M, Makris M, Perry D, Keeling D, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites. *Br J Haematol* 2012; **159**: 28-38.
- 4 Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(4): CD004982.
- 5 Nicolaides A, Hull RD, Fareed J, Cardiovascular Disease Educational and Research Trust, European Venous Forum, North American Thrombosis Forum, International Union of Angiology and Union Internationale de Phlebologie. Superficial vein thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013; **19**: 208-13.
- 6 Blondon M, Righini M, Bounameaux H, Veenstra DL. Fondaparinux for isolated superficial vein thrombosis of the legs: a cost-effectiveness analysis. *Chest* 2012; **141**: 321-9.
- 7 Dua A, Heller JA, Patel B, Desai SS. Variability in the management of superficial venous thrombophlebitis across practitioners based in North America and the global community. *Thrombosis* 2014; **2014**: 306018.
- 8 Lane TR, Sritharan K, Herbert JR, Franklin JJ, Davies AII. The disparate management of superficial venous thrombosis in primary and secondary care. *Phlebology* 2015; **30**: 172-9.
- 9 Di Minno G, Mannucci PM, Tufano A, Palareti G, Moia M, Baccaglioni U, Rudelli G, Giudici GA, First Ambulatory Screening On Thromboembolism (fast) Study Group. The first ambulatory screening on thromboembolism: a multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2005; **3**: 1459-66.
- 10 Frappé P, Buchmuller-Cordier A, Bertoletti L, Bonithon-Kopp C, Couzan S, Lafond P, Leizorovicz A, Merah A, Presles E, Preynat P, Tardy B, Décousus H, STEPH Study Group. Annual diagnosis rate of superficial vein thrombosis of the lower limbs: the STEPH community-based study. *J Thromb Haemost* 2014; **12**: 831-8.
- 11 Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBO Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000; **83**: 657-60.
- 12 Decousus H, Queré I, Presles E, Becker F, Bartellier MT, Chanut M, Gillet JL, Guenneguez H, Leandri C, Mismetti P, Pichot O, Leizorovicz A, POST (Prospective Observational Superficial Thrombophlebitis) Study Group. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med* 2010; **152**: 218-24.
- 13 Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, Bauersachs RM, Boda Z, Brenner B, Laporte S, Matyas L, Middeldorp S, Sokurenko G, Leizorovicz A, CALISTO Study Group. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med* 2010; **363**: 1222-32.
- 14 Decousus H, Frappé P, Accessat S, Bertoletti L, Buchmuller A, Seffert B, Merah A, Becker F, Queré I, Leizorovicz A. Epidemiology, diagnosis, treatment and management of superficial-vein thrombosis of the legs. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012; **25**: 275-84.
- 15 Bauersachs RM. Diagnosis and treatment of superficial vein thrombosis. *Haemostaseologie* 2013; **33**: 232-40.
- 16 Galanaud J-P, Genty C, Sevestre M-A, Brisot D, Lausacker M, Gillet JL, Righini M, Leftheriotis G, Bosson JL, Queré I, OP-TIMEV SFMV investigators. Predictive factors for concurrent deep-vein thrombosis and symptomatic venous thromboembolic recurrence in case of superficial venous thrombosis. The OP-TIMEV study. *Thromb Haemost* 2011; **105**: 31-9.
- 17 Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; **160**: 809-15.
- 18 van Langevelde K, Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Increased risk of venous thrombosis in persons with clinically diagnosed superficial vein thrombosis: results from the MEGA study. *Blood* 2011; **118**: 4239-41.
- 19 Cannegieter SC, Ilorvath-Puhó E, Schmidt M, Dekkers OM, Pedersen L, Vandembroucke JP, Sørensen IIT. Risk of venous and arterial thrombotic events in patients diagnosed with superficial vein thrombosis: a nationwide cohort study. *Blood* 2015; **125**: 229-35.
- 20 Bergqvist D, Jaroszewski H. Deep vein thrombosis in patients with superficial thrombophlebitis of the leg. *BMJ* 1986; **292**: 658-9.
- 21 Lutter KS, Kerr TM, Roedersheimer LR, Lohr JM, Sampson MG, Cranley JJ. Superficial thrombophlebitis diagnosed by duplex scanning. *Surgery* 1991; **110**: 42-6.
- 22 Barrelier MT. Thromboses veineuses superficielles des membres inférieurs. *Actualités Vasculaires Internationales* 1993; **17**: 7-9.
- 23 Bounameaux H, Reber-Wasem MA. Superficial thrombophlebitis and deep vein thrombosis. A controversial association. *Arch Intern Med* 1997; **157**: 1822-4.
- 24 Blumenberg RM, Barton E, Gelfand ML, Skudder P, Brennan J. Occult deep venous thrombosis complicating superficial thrombophlebitis. *J Vasc Surg* 1998; **27**: 338-43.
- 25 Gillet JL, Perrin M, Cayman R. Thromboses veineuses superficielles des membres inférieurs: étude prospective portant sur 100 patients. *J Mal Vasc* 2001; **26**: 16-22.
- 26 Zollinger RW, Williams RD, Briggs DO. Problems in the diagnosis and treatment of thrombophlebitis. *Arch Surg* 1962; **85**: 34-40.
- 27 Hafner CD, Cranley JJ, Krause RJ, Strasser ES. A method of managing superficial thrombophlebitis. *Surgery* 1964; **55**: 201-6.
- 28 Husni EA, Williams WA. Superficial thrombophlebitis of lower limbs. *Surgery* 1982; **91**: 70-4.
- 29 Verlato F, Zucchetto P, Prandoni P, Camporese G, Mazzola MC, Salmistrano G, Bui F, Martín R, Rosso F, Andreozzi GM. An unexpectedly high rate of pulmonary embolism in patients with superficial thrombophlebitis of the thigh. *J Vasc Surg* 1999; **30**: 1113-5.
- 30 Quenet S, Laporte S, Decousus H, Leizorovicz A, Epinat M, Mismetti P, the STENOX group. Factors predictive of venous

- thrombotic complications in patients with isolated superficial-vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2003; **38**: 944–9.
- 31 Cosmi B, Filippini M, Campana F, Avruscio G, Ghirarduzzi A, Bucherini E, Camporese G, Imberti D, Legnani C, Palareti G, STEFLUX Investigators. Risk factors for recurrent events in subjects with superficial vein thrombosis in the randomized clinical trial SteFlux (Superficial Thromboembolism Fluxum). *Thromb Res* 2014; **133**: 196–202.
 - 32 Galanaud JP, Bosson JL, Genty C, Presles E, Cucherat M, Sevestre MA, Quere I, Decousus H, Leizorovicz A. Superficial vein thrombosis and recurrent venous thromboembolism: a pooled analysis of two observational studies. *J Thromb Haemost* 2012; **10**: 1004–11.
 - 33 The STENOX Study Group. A randomized double-blind comparison of low-molecular-weight heparin, a non-steroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial-vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2003; **163**: 1657–63.
 - 34 The VESALIO Investigators Group. High vs. low doses of low-molecular-weight heparin for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs: a double-blind, randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005; **3**: 1152–7.
 - 35 Cosmi B, Filippini M, Tonti D, Avruscio G, Ghirarduzzi A, Bucherini E, Camporese G, Imberti D, Palareti G, STEFLUX Investigators. A randomized double-blind study of low-molecular-weight heparin (parnaparin) for superficial vein thrombosis: STEFLUX (Superficial Thromboembolism and Fluxum). *J Thromb Haemost* 2012; **10**: 1026–35.
 - 36 van Weert H, Dolan G, Wichers I, de Vries C, ter Riet G, Buller HJ. Spontaneous superficial venous thrombophlebitis: does it increase risk for thromboembolism? A historic follow-up study in primary care. *J Fam Pract* 2006; **55**: 52–7.
 - 37 Leizorovicz A, Becker F, Buchmüller A, Quéré I, Prandoni P, Decousus H, CALISTO Study Group. Clinical relevance of symptomatic superficial-vein thrombosis extension: lessons from the CALISTO study. *Blood* 2013; **122**: 1724–9.
 - 38 Hill SL, Hancock DH, Webb TL. Thrombophlebitis of the great saphenous vein. Recommendations for treatment. *Phlebology* 2008; **23**: 35–9.
 - 39 Chengelis DL, Bendick PJ, Glover JL, Brown OW, Ranval TJ. Progression of superficial venous thrombosis to deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 1996; **24**: 745–9.
 - 40 De Maeseneer MGR, on behalf of the Thrombosis Guidelines Group of the Belgium Society on Thrombosis and Haemostasis, the Belgian Working Group on Angiology. Superficial thrombophlebitis of the lower limb: practical recommendations for diagnosis and treatment. *Acta Chir Belg* 2005; **105**: 145–7.
 - 41 Jeanneret C, Baldi T, Jenelten R. La thrombophlébite superficielle: une vue d'ensemble. Recommandé/accrédité par la Société Suisse de Médecine Générale et la Société Suisse de Médecine Interne. *Forum Med Suisse* 2006; **6**: 190–5.
 - 42 Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Recommandations de bonne pratique. Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine. Recommandations de bonne pratique. Argumentaire. 2009. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5e0d9dde31597a32d4f5e315a7690521.pdf. Accessed 20 January 2015.
 - 43 Quenet S, Laroche JP, Bertolotti L, Quéré I, Decousus H, Becker F, Leizorovicz A. Value of a planned compression ultrasonography after an isolated superficial vein thrombosis: results from a prospective multicentre study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012; **43**: 233–7.
 - 44 Titon JP, Auger D, Grange P, Illecquet JP, Remond A, Ulliac P, Vaissie JJ. Traitement curatif des thromboses veineuses superficielles par nadroparine calcique. Recherche posologique et comparaison à un anti-inflammatoire non stéroïdien. *Ann Cardiol Angéiol* 1994; **43**: 160–6.
 - 45 Belcaro G, Nicolaides AN, Frichi BM, Cesarone MR, De Sanctis MT, Incandela L, Venniker R. Superficial thrombophlebitis of the legs: a randomised, controlled follow-up study. *Angiology* 1999; **50**: 523–9.
 - 46 Marchiori A, Verlato F, Sabbion P, Camporese G, Rosso F, Mosena L, Andreozzi GM, Prandoni P. High versus low doses of unfractionated heparin for the treatment of superficial thrombophlebitis of the leg. A prospective, controlled, randomized study. *Hematologica* 2002; **87**: 523–7.
 - 47 Lozano FS, Almazan A. Low-molecular-weight heparin versus saphenofemoral disconnection for the treatment of above-knee greater saphenous thrombophlebitis: a prospective study. *Vasc Endovascular Surg* 2003; **37**: 415–20.
 - 48 Rathbun SW, Aston CE, Whitsett TL. A randomized trial of dalteparin compared with ibuprofen for the treatment of superficial thrombophlebitis. *J Thromb Haemost* 2012; **10**: 833–9.
 - 49 European Medicines Agency. Assessment Report for ARIXTRA. Procedure No. EMEA/H/C/00403/II/0045. 2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000403/WC500097707.pdf. Accessed 20 January 2015.
 - 50 Roach RE, Lijfering WM, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. The risk of venous thrombosis in individuals with a history of superficial vein thrombosis and acquired venous thrombotic risk factors. *Blood* 2013; **122**: 4264–9.
 - 51 Bates SM. Superficial venous thrombosis: recognizing the risk. *Blood* 2013; **122**: 4159–60.

12. Article 8 : Revue du Praticien, 2015

vidéo

audio

images

liens

Paul Frappé^{*,**,*}
Laurent Bertoletti^{*,**,*}
Nathalie Moulin^{**,#}
Hervé Décousus^{*,**,#}

Prise en charge des thromboses veineuses superficielles

La prise en charge de la thrombose veineuse superficielle des membres inférieurs a été récemment modifiée. Moins connue que la thrombose veineuse profonde, elle nécessite une attention particulière, afin de savoir la reconnaître, d'en poser le diagnostic, et de proposer au patient une prise en charge et un suivi adaptés.

Est-ce fréquent ? Est-ce grave ?

Alors que la prévalence de la thrombose veineuse superficielle des membres inférieurs était auparavant estimée comme deux fois plus fréquente que la thrombose veineuse profonde, elle a été récemment précisée dans l'étude STEPH, étude réalisée en soins primaires par les médecins généralistes du bassin stéphanois.¹ Tous âges confondus, sa prévalence a été mesurée à 0,6 cas pour 1 000 habitants et par an, et augmente avec l'âge.¹ Elle est donc aussi fréquente que l'embolie pulmonaire.

La thrombose veineuse superficielle n'est pas aussi bénigne que longtemps supposé. Un quart des patients ayant une thrombose veineuse superficielle ont une thrombose veineuse profonde associée, et 5 % une embolie pulmonaire concomitante.^{2,3} Une thrombose veineuse superficielle initialement isolée, c'est-à-dire sans thrombose veineuse profonde ni embolie pulmonaire concomitante, entraîne elle-même 8 % de complications dans les 3 mois, de type extension ou récurrence de thrombose veineuse superficielle (5 %), ou thrombose veineuse profonde, ou embolie pulmonaire symptomatique (3 %).^{2,3}

Comment prévenir la thrombose veineuse superficielle ?

La prévention primaire passe par la prévention des facteurs de risque. En plus de la présence de varices, les facteurs de risque sont ceux de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire : sexe féminin, âge supérieur à 60 ans, antécédents de thrombose veineuse superficielle ou profonde ou embolie pulmonaire, de chirurgie récente ou de vol prolongé récent, surpoids, grossesse, traitement hormonal, présence d'un cancer évolutif, d'une maladie auto-immune ou d'une thrombophilie connue.^{2,3}

Ce qui est nouveau

Près d'un patient sur 4 ayant une thrombose veineuse superficielle a une thrombose veineuse profonde associée et près de 5 % une embolie pulmonaire symptomatique concomitante.

Près de 10 % des patients ayant une thrombose veineuse superficielle sans thrombose veineuse profonde ni embolie pulmonaire concomitantes ont des complications à 3 mois.

Un traitement par fondaparinux 2,5 mg pendant 45 jours est efficace dans la prise en charge de la thrombose veineuse superficielle isolée mesurant plus de 5 cm.

* Inserm, CIE3, 42055 Saint-Étienne, France ; ** EA3065, université Jean-Monnet, PRES de Lyon, 42023 Saint-Étienne, France ; *** Département de médecine générale, université Jean-Monnet, 42023 Saint-Étienne, France ; # Service de médecine vasculaire et thérapeutique, CHU de Saint-Étienne, 42055 Saint-Étienne, France.
paul.frappe@univ-st-etienne.fr
herve.decousus@chu-st-etienne.fr



© Coll. F. Benker

FIGURE 1 Présentation clinique d'une thrombose veineuse superficielle. D'après la réf. 4.

Quand évoquer une thrombose veineuse superficielle ?

La thrombose veineuse superficielle se manifeste par un cordon induré palpable douloureux, un œdème, une rougeur et une chaleur locale en regard d'un trajet veineux superficiel (fig. 1).⁴ La prévention secondaire, qui vise à diminuer la gravité de la maladie, consiste à ne pas négliger ces symptômes et à rechercher systématiquement la présence d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire concomitante.

Plusieurs diagnostics différentiels peuvent être évoqués devant un tableau de thrombose veineuse superficielle. Si la rougeur est au premier plan, évoquer l'érysipèle. Si l'œdème est au premier plan, il peut révéler une lymphangite, une insuffisance cardiaque, une hépatopathie, une insuffisance rénale ou un syndrome néphrotique. Dans un contexte post-traumatique, on pense à une contracture ou une déchirure musculaire. Si la douleur est chronique avec des symptômes augmentés en fin de journée, une insuffisance veineuse peut être évoquée. Enfin, un kyste poplité peut donner des symptômes dans le mollet, lorsqu'il se rompt.

Comment établir le diagnostic ?

Le tableau clinique ne permet pas d'évaluer la position et l'étendue de la thrombose veineuse superficielle, ni son association à une thrombose profonde. Une échographie Doppler est indiquée devant toute suspicion de thrombose veineuse superficielle afin de confirmer le diagnostic, de préciser l'étendue du thrombus et sa distance par rapport à la jonction saphéno-fémorale, et de rechercher une thrombose veineuse profonde associée.

Aucun bilan étiologique n'est recommandé de façon systématique en cas de thrombose veineuse superficielle isolée. La recherche d'une pathologie sous-jacente (cancer, maladie auto-immune, thrombophilie...) peut cependant se discuter lorsque la thrombose survient sur une veine non variqueuse, chez un sujet jeune ou en cas de récidive.

Quel traitement proposer ?

La prescription d'un traitement anticoagulant dépend de la localisation de la thrombose, et de l'existence d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire associée (fig. 2). En cas de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire associée, un traitement anticoagulant curatif est indiqué ; un accord professionnel propose de traiter de la même façon les thromboses veineuses superficielles isolées situées à 3 cm ou moins de la jonction saphéno-fémorale.

Lorsque la thrombose veineuse superficielle est isolée, située à plus de 3 cm de la jonction saphéno-fémorale, et mesure plus de 5 cm de long, une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose prophylactique ou le fondaparinux (2,5 mg/j) peuvent être prescrits pendant 45 jours (grade 2B),⁵ avec une préférence pour le fondaparinux (*American College of Chest Physicians*). Ces recommandations reposent sur l'étude européenne CALISTO, qui a montré un effet important et durable du fondaparinux sur les événements thromboemboliques sans majoration du risque hémorragique.⁵ La durée recommandée est de 45 jours, car tous les essais réalisés sur des périodes plus courtes ont noté un effet rebond à l'arrêt du traitement.⁷

POUR LA PRATIQUE

►► La thrombose veineuse superficielle n'est pas bénigne : 23 % des patients ont une thrombose profonde concomitante, 4 % une embolie pulmonaire, et 8 % des complications dans les 3 mois.

►► Les facteurs de risque de thrombose veineuse superficielle sont les facteurs de thrombose auxquels s'ajoute la présence de varices.

►► Devant toute suspicion, réaliser une écho-doppler pour confirmer le diagnostic et rechercher une thrombose veineuse profonde associée.

►► Si la thrombose veineuse superficielle est associée à une thrombose profonde ou une embolie pulmonaire, ou si elle est proche de la jonction saphéno-fémorale, le traitement est celui de la thrombose veineuse profonde/embolie pulmonaire.

►► Si la thrombose veineuse superficielle est isolée et mesure plus de 5 cm, proposer un traitement par fondaparinux ou HBPM. Ce traitement peut se discuter en raison de son prix. S'il est prescrit, il doit durer 45 jours sinon rien.

►► Si la thrombose superficielle est isolée et mesure moins de 5 cm, proposer des bas de contention +/- AINS.

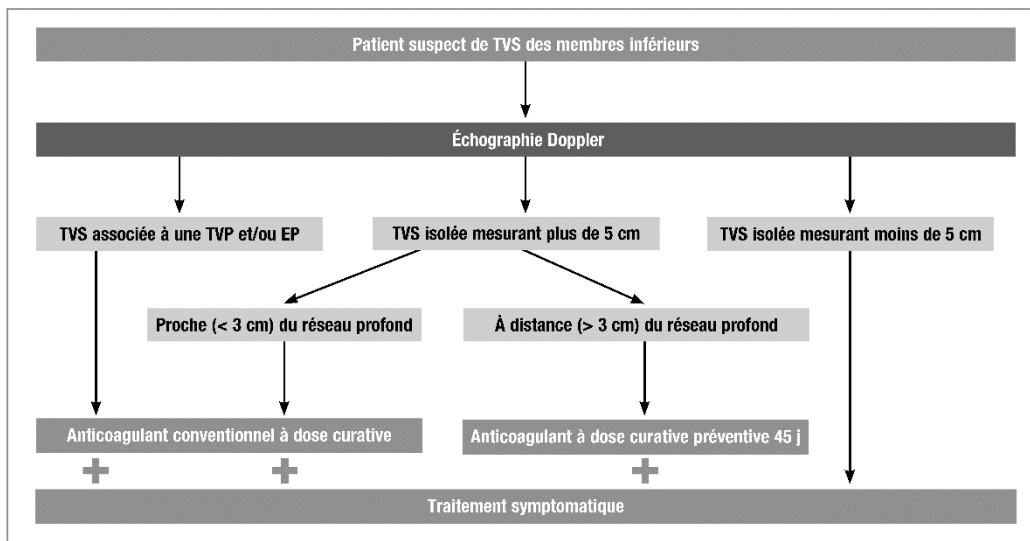


FIGURE 2 Prise en charge d'une suspicion de thrombose veineuse superficielle.
 EP : embolie pulmonaire ; TVP : thrombose veineuse profonde ; TVS : thrombose veineuse superficielle.

Les antalgiques oraux, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) locaux, ainsi que les gels héparinés ont montré une efficacité sur la douleur. La contention élastique n'a pas fait preuve d'efficacité mais reste recommandée en l'absence de contre-indications (traumatisme grave des membres inférieurs, artériopathie oblitérante des membres inférieurs). La chirurgie, enfin, n'est pas recommandée en première intention.⁵

Quel suivi pour le patient ?

La prévention des complications et rechutes passe d'abord par l'éducation thérapeutique du patient, à qui l'on explique que le fondaparinux comme les HBPM s'administrent par voie sous-cutanée profonde, au niveau de la ceinture abdominale antéro- et postéro-latérale, en alternant côté droit et côté gauche. L'auto-injection est d'autant plus encouragée qu'elle n'affecte pas l'observance et que la durée de traitement est longue (45 jours). Une surveillance par écho-Doppler systématique n'a pas montré d'amélioration sur la détection du risque et de la survenue de complications, le suivi échographique apparaît donc inutile sauf en cas d'aggravation symptomatique ou d'apparition de nouveaux symptômes.⁸ Enfin, les consignes utiles au patient sont le repérage des signes d'hémorragie et de thrombose ainsi que la mise en garde contre les interactions médicamenteuses potentielles.

Dernier volet de la prévention, la prévention quaternaire a pour objet de prévenir la surmédicalisation. Poursuivre nos anciennes habitudes de prescriptions s'avère aujourd'hui potentiellement délétère pour le patient. Dans l'étude POST réalisée en France en 2010, 63 % des patients ayant une thrombose veineuse superficielle ont reçu une HBPM à dose curative et 17 % un antagoniste de la vitamine K.² Le traitement systématique de toute thrombose veineuse superficielle par fondaparinux a été discuté.⁹ Les recommandations américaines suggèrent de cibler les patients à qui proposer un traitement anticoagulant, en identifiant les situations les plus à risque : thrombose veineuse superficielle étendue ou située au-dessus du genou, thrombose de la grande veine saphène, symptômes sévères, antécédents de thrombose veineuse superficielle/profonde/embolie pulmonaire, et chirurgie récente.⁵ Ce ciblage des patients à traiter est encouragé par la Haute Autorité de santé, qui note que l'efficacité du fondaparinux a été démontrée dans une population particulière, excluant les patients insuffisants rénaux, ceux ayant des antécédents de cancer actif ou de thrombophilie, et les femmes enceintes.¹⁰

Conclusion

Face à un tableau évocateur de thrombose veineuse superficielle, la réalisation systématique d'un écho-Doppler permet de confirmer le diagnostic et de rechercher une thrombose veineuse pro-

fondée associée. Lorsque la thrombose veineuse superficielle est isolée, un traitement anticoagulant à dose préventive pendant 45 jours peut être proposé au patient. Il n'existe pas encore d'études permettant de guider la prise en charge des thromboses veineuses superficielles dans certaines populations, telles que les femmes enceintes ou les patients atteints de cancer. •

P. Frappé et N. Moulin déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.
L. Bertolotti n'a pas transmis de déclaration d'intérêts.
H. Decousus déclare des interventions ponctuelles pour GSK et Aspen et avoir été pris en charge à l'occasion de congrès par ces mêmes entreprises.

RÉSUMÉ Prise en charge des thromboses veineuses superficielles

Les études épidémiologiques récentes ont mis en évidence la potentielle gravité de la thrombose veineuse superficielle des membres inférieurs. L'examen clinique et l'écho-Doppler font le diagnostic et définissent la prise en charge thérapeutique. En cas de thrombose veineuse superficielle associée à une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire objectivement confirmée, une anticoagulation curative est indiquée. En cas de thrombose veineuse superficielle isolée de plus de 5 cm, le fondaparinux à dose préventive peut être proposé pendant 45 jours.

SUMMARY Superficial vein thrombosis management

Recent epidemiological studies have highlighted the potential severity of superficial vein thrombosis of the lower limbs (SVT). Diagnosis is based on clinical and Doppler ultrasonography evaluation, and define its therapeutic management. If SVT is associated with objectively confirmed deep vein thrombosis or pulmonary embolism, curative anticoagulation is indicated. If SVT is isolated and measured over 5 cm long, prophylactic dosage of fondaparinux may be provided for 45 days.

RÉFÉRENCES

1. Frappé P, Buchmuller-Cordier A, Bertolotti L, et al. Annual diagnosis rate of superficial vein thrombosis of the lower limbs: the STFPH community-based study. *J Thromb Haemost* 2014;12:831-8.
2. Decousus H, Ouéré I, Presles E, et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med* 2010;152:218-24.
3. Galanaud JP, Genty C, Sevestre MA, et al. Predictive factors for concurrent deep-vein thrombosis and symptomatic venous thromboembolic recurrence in case of superficial venous thrombosis. The OPTIMEV study. *Thromb Haemost* 2011;105:319.
4. Bertolotti L, Frappé P, Leizorovicz A, et al. Épidémiologie et traitement des thromboses veineuses superficielles des membres inférieurs. *Rev Prat* 2011;61:1244-8.
5. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e419S-94S.
6. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, et al. Fondaparinux for the treatment of superficial vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med* 2010;363:1222-32.
7. Prandoni P, Tormene D, Pesavento R. High vs low doses of low-molecular-weight heparin for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs: a double-blind, randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005;3:1152-7.
8. Quenet S, Laroche JP, Bertolotti L, et al. Value of a planned compression ultrasonography after an isolated superficial vein thrombosis: results from a prospective multicentre study. *J Fur Soc Vasc Surg* 2012;43:233-7.
9. Blondon M, Righini M, Bournameaux H, Veenstra DL. Fondaparinux for isolated superficial vein thrombosis of the legs: a cost-effectiveness analysis. *Chest* 2012;141:321-9.
10. Haute Autorité de santé. Arixtra 2,5 mg. Synthèse d'avis de la Commission de la transparence, 2011. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/arixtra_22_06_2011_synthese_ct-9676.pdf

13. Mémoire de DU pédagogie médicale, Lyon 2012 (extraits)

Thromboses veineuses superficielles : Cas complexes

Paul Frappé

Chef de clinique en médecine générale
Faculté Jacques Lisfranc
Saint Etienne



- Août 2012 -

Ces questions retracent des situations dans lesquelles toutes les options peuvent se discuter, car aucune recommandation n'existe. Il n'y a donc pas de bonnes ni de mauvaises réponses. Leur correction (voir dossier « Test de concordance de script ») vous permettra de comparer vos réponses à celles d'un panel d'enseignants de médecine générale et d'un panel de médecins vasculaires.

Cas 1- Mme A., 65 ans, vient vous consulter avec son compte-rendu de Doppler, en expliquant qu'on lui a trouvé une thrombose veineuse superficielle.

- Vous pensez lui prescrire un anticoagulant à dose prophylactique.
- Vous lisez sur le compte-rendu de Doppler que le thrombus mesure 3 cm.
- L'effet de cette information sur la pertinence de réaliser ce traitement est le suivant :

- - 2 : Absolument contre-indiqué
- - 1 : Peu utile ou plutôt néfaste
- 0 : Non pertinent dans cette situation
- +1 : Utile et souhaitable
- +2 : Indispensable

Cas 2- Mr B., a pris rendez-vous auprès de votre secrétariat en indiquant qu'il souhaite un traitement pour la thrombose veineuse superficielle qu'on vient de lui trouver au Doppler.

- Avant de le voir, vous pensiez lui prescrire un anticoagulant à dose prophylactique.
- Lors de la consultation, vous lisez sur le compte-rendu de Doppler que sa thrombose veineuse superficielle se situe au niveau de la petite saphène, sur le dos du pied.
- L'effet de cette information sur la pertinence de réaliser ce traitement est le suivant :

- - 2 : Absolument contre-indiqué
- - 1 : Peu utile ou plutôt néfaste
- 0 : Non pertinent dans cette situation
- +1 : Utile et souhaitable
- +2 : Indispensable

Cas 3- Mme C., 70 ans, présente une thrombose veineuse superficielle. Elle vient vous consulter car elle souhaiterait avoir une crème pour masser son mollet douloureux.

- Vous pensez lui prescrire un antiinflammatoire local.
- Lors de la consultation, Mme C. vous explique que le médecin vasculaire lui a déjà prescrit un anticoagulant à dose prophylactique.
- L'effet de cette information sur la pertinence de prescrire un antiinflammatoire local est le suivant :

- - 2 : Absolument contre-indiqué
- - 1 : Peu utile ou plutôt néfaste
- 0 : Non pertinent dans cette situation
- +1 : Utile et souhaitable
- +2 : Indispensable

Cas 4- Mme D., 67 ans, présente une thrombose veineuse superficielle isolée.

- Vous pensez lui prescrire du fondaparinux 2,5mg par jour pendant 45 jours.
- Vous lisez dans le dossier de Mme D. qu'elle présente une clairance de la créatinine à 50 mL/min.
- L'effet de cette information sur la pertinence de prescrire cet anticoagulant à ce dosage (2,5mg) est le suivant:

- - 2 : Absolument contre-indiqué
- - 1 : Peu utile ou plutôt néfaste
- 0 : Non pertinent dans cette situation
- +1 : Utile et souhaitable
- +2 : Indispensable

Cas 5- Mme E., 50 ans, présente une thrombose veineuse superficielle située à 15 cm de la jonction saphéno-fémorale droite, sans thrombose veineuse profonde associée.

- Vous pensiez lui prescrire une angioscanner à la recherche d'une embolie pulmonaire.
- Vous ne trouvez pas de signe d'embolie pulmonaire à l'entretien ni à l'examen clinique.
- L'effet de cette information sur la nécessité de demander un angioscanner est le suivant :

- - 2 : Absolument contre-indiqué
- - 1 : Peu utile ou plutôt néfaste
- 0 : Non pertinent dans cette situation
- +1 : Utile et souhaitable
- +2 : Indispensable

Ce que vous devez mémoriser...

Face à une suspicion de TVS

LES SIGNES EVOCATEURS

- **Douleur** le long d'un trajet veineux
- **Cordon** induré
- Signes inflammatoires : **érythème, chaleur, œdème**

L'ENTRETIEN

- **Rechercher les facteurs de risques** et de complications des TVS :

	Facteurs de risque de TVS	Facteurs de risque d'association à TVP/EP	Facteurs de risque de complication à 3 mois
Âge	> 60 ans	> 75 ans	
Sexe	Féminin		Masculin
Surpoids	Oui		
Varices	Présence	Absence	Absence
Antécédents thromboemboliques	Oui		Oui
Antécédents de cancer	Oui	Oui	Oui
Maladie auto-immune	Oui		
Chirurgie récente	Oui		
Immobilisation récente	Oui		
Vol prolongé récent	Oui		
Hospitalisation	Oui	Oui	Oui
Grossesse	Oui		
Contraception orale	Oui		
Traitement hormonal	Oui		

- **Rechercher les signes de complications thromboemboliques** : dyspnée, douleur thoracique.

LE BILAN

1- ECHOGRAPHIE DOPPLER

- ▶ **Systematique**
- ▶ Pour affirmer le diagnostic, caractériser la TVS et rechercher une TVP associée.

2- BILAN ETIOLOGIQUE

- ▶ **Uniquement si : sujet jeune, TVS sur veine non variqueuse ou récurrence de TVS.**
- ▶ Rechercher : cancer, artérite inflammatoire, thrombophilie.

Ce que vous devez mémoriser...

Les héparines en pratique

1- HEPARINES NON FRACTIONNEES

DCI ET NOMS COMMERCIAUX

Héparine sodique® (administration IV), Calciparine®

INDICATIONS

- ▶ Traitement curatif des thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires
- ▶ Phase aiguë de l'infarctus du myocarde
- ▶ CIVD, circulation extracorporelle, hémodialyse
- ▶ Traitement préventif des thromboses veineuses

CONTRE-INDICATIONS

- ▶ Antécédents de TIH
- ▶ Risque hémorragique
- ▶ Endocardite infectieuse

EFFETS INDESIRABLES

- ▶ Risque hémorragique
- ▶ Thrombopénie précoce (avant le 5^{ème} jour) spontanément résolutive
- ▶ TIH : Thrombopénie tardive (du 6^{ème} au 20^{ème} jour) imposant l'arrêt du traitement
- ▶ Ostéoporose, réactions cutanées, hyperkaliémie

SURVEILLANCE

- ▶ Préalable : Temps de Céphaline Activée, Temps de Quick, NFS, numération plaquettaire
- ▶ En cours de traitement : tests de coagulation, activité anti-Xa
- ▶ Surveillance du risque de TIH : numération plaquettaire

2- HEPARINES DE BAS POIDS MOLECULAIRE

DCI ET NOMS COMMERCIAUX

Daltéparine (Fragmine®), Enaxaparine (Lovenox®), Tinzaparine (Innohep®), Nadroparine (Fraxiparine®)

INDICATIONS

- ▶ Prévention des maladies thromboemboliques en cas d'alitement ou de chirurgie
- ▶ Traitement curatif des thromboses veineuses profondes
- ▶ Hémodialyse rénale

CONTRE-INDICATIONS

- ▶ Maladies hémorragiques, ulcère gastrique, AVC
- ▶ Insuffisance rénale (pour le traitement curatif)
- ▶ Injection intramusculaire

EFFETS INDESIRABLES

- ▶ Risque de thrombopénie (mais inférieur à celui des HNF)

SURVEILLANCE

- ▶ Préalable : évaluation de la fonction rénale
- ▶ En cours de traitement : numération plaquettaire, activité anti-Xa

3- PENTASACCHARIDES

DCI ET NOMS COMMERCIAUX

Fondaparinux (Arixtra ®)

INDICATIONS

- ▶ Traitement curatif des thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires

CONTRE-INDICATIONS

- ▶ Saignement évolutif
- ▶ Insuffisance rénale sévère
- ▶ Endocardite bactérienne
- ▶ Injection intramusculaire

EFFETS INDESIRABLES

- ▶ Saignements, anémie, thrombopénie
- ▶ Troubles hépatiques

Fiche réalisée d'après : Visseaux C. Médicaments. Pharma-Memo. Vernazobres-Grego.

Plus d'informations sur : <http://site.geht.org/>

Ce que vous devez savoir sur...

La thrombose veineuse superficielle

Qu'est-ce que c'est ?

La thrombose veineuse superficielle survient lorsqu'un caillot de sang obstrue complètement une veine proche de la surface de la peau. Elle se forme essentiellement au niveau des jambes.

Comment la reconnaître ?

La thrombose veineuse superficielle peut donner :

- ⇒ Une **douleur** le long du trajet d'une veine
- ⇒ Un **cordón** induré « en gros fil de fer » que l'on peut palper au niveau de cette veine
- ⇒ Une peau **rouge, chaude** et **enflée** à proximité



Pourquoi s'en occuper ?

La thrombose veineuse superficielle peut donner des complications graves, au moment où de sa découverte mais aussi dans les mois qui suivent :

- ⇒ 1 fois sur 4, on retrouve aussi une phlébite profonde.
- ⇒ 1 fois sur 20, on retrouve aussi une embolie pulmonaire.
- ⇒ Près d'1 fois sur 10, une complication survient dans les 3 mois qui suivent (embolie pulmonaire, phlébite profonde, extension ou récurrence de la thrombose).

Quel est son traitement ?

1/ Les anticoagulants

Lorsqu'ils sont indiqués, ces produits qui fluidifient le sang doivent être pris par injection quotidienne pendant 45 jours. Ce type d'injection est un geste simple, qui peut être réalisé par vous-même ou votre entourage.

2/ Les médicaments contre la douleur :

Ce sont les anti-inflammatoires en pommades (parfois en cachets), le paracétamol et les autres médicaments antalgiques courants.

3/ Les bas de contention :

Ils peuvent aussi être proposés pour soulager la douleur.

Pour en savoir plus...

→ Interrogez votre médecin traitant ou votre médecin vasculaire.

→ Association de patients pour une Gestion Individuelle Responsable du Traitement AntiCoagulant : www.girtac.be

Cachet du médecin

Ce que vous devez savoir sur...

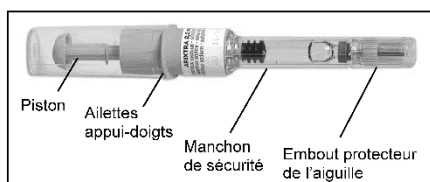
L'autoinjection

Pourquoi ?

L'injection sous-cutanée est un geste simple à réaliser. En l'effectuant vous-même vous adaptez le moment de votre injection à votre vie quotidienne.

Le matériel

1/ La seringue de fondaparinux 2,5mg:



2/ Un coton imprégné d'alcool

Les étapes

1/ Lavez-vous les mains soigneusement à l'eau et au savon, et séchez les avec une serviette propre.

2/ Sortez la seringue de la boîte et vérifiez que :

- la date de péremption n'est pas dépassée
- la solution est limpide et incolore et ne contient pas de particule
- la seringue n'a pas été ouverte ou endommagée.

3/ Asseyez-vous ou allongez-vous confortablement.

Choisissez un endroit en bas du ventre (à 5 cm au moins en dessous du nombril), bien sur un côté. Pour plus de confort, changez de côté à chaque injection.

4/ Nettoyez le point d'injection avec un coton imprégné d'alcool.

5/ Retirez l'embout protecteur de l'aiguille : tournez-le puis tirez-le dans l'axe.

⚠ Ne mettez l'aiguille en contact avec aucune surface avant l'injection.

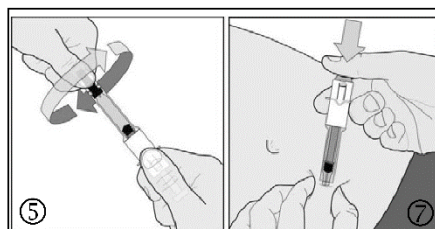
⚠ Ne purgez pas la petite bulle d'air : elle permet d'injecter la bonne dose du produit.

6/ Pincez la peau nettoyée pour faire un pli entre votre pouce et votre index.

7/ Insérez l'aiguille entièrement dans le pli, perpendiculairement à la peau. Un geste rapide limite la douleur.

8/ Injectez tout le produit.

9/ Retirez l'aiguille : le manchon de sécurité vient automatiquement protéger l'aiguille.



Après l'injection

Ne jetez pas votre seringue à la poubelle. Si vous n'avez pas de récipient adapté, rapportez-la à votre médecin ou votre pharmacien.

Pour en savoir plus...

→ Interrogez votre médecin traitant ou votre médecin vasculaire.

→ Association de patients pour une Gestion Individuelle Responsable du Traitement AntiCoagulant : www.girtac.be

Cachet du médecin

Fiche réalisée d'après : European Medicines Agency.
Résumé des Caractéristique du Produit Fondaparinux 2,5mg.

14. Article 9 : Journal des Maladies Vasculaires, 2015 (sp)

**Prise en charge en médecine générale
des patients présentant
une thrombose veineuse superficielle des membres inférieurs.
Enquête en Saône-et-Loire.**

Résumé

Contexte

La thrombose veineuse superficielle des membres inférieurs a longtemps été considérée comme bénigne. En l'absence d'éléments scientifiques disponibles, sa prise en charge était hétérogène, et potentiellement délétère. Depuis 2010, plusieurs études multicentriques ont mis en évidence la gravité des TVS, et le fondaparinux à dose préventive a démontré une efficacité dans cette indication. Alors que les recommandations françaises n'ont pas encore intégré toutes ces données, les pratiques habituelles ont-elles évolué ?

Objectif

Décrire en médecine générale les pratiques de prise en charge face à une suspicion de TVS.

Méthodes

Etude descriptive transversale réalisée auprès des médecins généralistes de Saône et Loire. Chaque médecin participant était appelé à décrire sur un questionnaire papier les caractéristiques du dernier patient chez qui il avait suspecté une TVS. Ces caractéristiques reprenaient : la présentation clinique, les prises en charge diagnostique et thérapeutique, et le suivi des patients.

Résultats

Entre le 01/01/2014 et le 31/03/2014, 88 médecins sur 443 sollicités (20%) ont répondu au questionnaire. Selon leurs déclarations, 36 médecins (40,9% [IC 95% : 30,6-50,2]) ont recherché une EP associée. 82 médecins (93,2% [IC 95% : 87,9-98,4]) ont prescrit une échographie Doppler diagnostique. 12 bilans étiologiques ont été réalisés (13,6% [IC 95% : 6,5-20,8]) dont 6 (6,8%) apparaissaient justifiés. 64 (72,7%) patients ont reçu un traitement anticoagulant (héparine ou fondaparinux), dont 15 (17%) à dose préventive et 49 (55,7%) à dose curative. 49 médecins (55,7% [IC 95% : 45,3-66,1]) ont réalisé une échographie de contrôle.

Conclusion

Les médecins semblent avoir adapté leurs pratiques diagnostiques aux données étayant le risque élevé de TVP associée. Leurs prises en charge thérapeutiques restent cependant très hétérogènes et potentiellement délétères du fait notamment d'un taux élevé de traitements à dose curative devant une TVS isolée.

Mots clés : Thrombose veineuse, Connaissances, attitudes et pratiques en santé, Médecine générale.

Abstract

Context

For a long time, superficial venous thrombosis of the lower limbs was considered as benign. Due to lack of clear scientific evidence, its treatment was heterogeneous, and even potentially deleterious. Since 2010, several major studies have highlighted the seriousness of SVT, and prophylactic doses of fondaparinux have proven their efficacy for this indication. While the French recommendations have not yet taken on board all this data, has practice already changed?

Aim

To describe in general practice the usual management of suspected SVT.

Methods

A descriptive cross-sectional study of general practitioners in Saône et Loire. Each doctor taking part was asked to note on a paper questionnaire the details of the last patient in whom they suspected SVT. Data collected included: clinical presentation, diagnostic and therapeutic management and follow-up of the patients.

Results

Between 01/01/2014 and 31/03/2014, 88 doctors out of 443 contacted (20%) completed the questionnaire. According to the information they provided, 36 physicians (40.9% [95% CI: 30.6-50.2]) searched for an associated PE. 82 physicians (93.2% [95% CI: 87.9-98.4]) prescribed a venous compression ultrasound (CUS) exploration. 12 etiological assessments were carried out (13.6% [95% CI: 6.5-20.8]) of which 6 (6.8%) appeared to be justified. 64 (72.7%) of the patients were given an anticoagulant therapy (heparin or fondaparinux), including 15 (17%) at a prophylactic dose and 49 (55.7%) at a curative dose. 49 doctors (55.7% [95% CI: 45.3-66.1]) prescribed a CUS follow-up.

Conclusion

General practitioners seem to have adapted their diagnostic practices to the data highlighting the potential seriousness of SVT. The treatment they give, however, remains very variable and potentially deleterious, in particular due to a high rate of treatments given at curative doses.

Key Words: Venous thrombosis, Knowledge, Attitudes and health practices, General practice.

INTRODUCTION

En l'absence de données épidémiologiques précises, la thrombose veineuse superficielle (TVS) des membres inférieurs a longtemps été considérée comme bénigne. En 2005, les données disponibles étaient encore approximatives. L'évolution naturelle de la TVS vers une thrombose veineuse profonde (TVP) était estimée entre 2,6 et 15% des cas. Son association initiale avec des événements thromboemboliques profonds était connue, mais évaluée entre 6 et 53% des cas avec une TVP concomitante et entre 0 et 33% des cas avec une embolie pulmonaire (EP). Aucune stratégie thérapeutique standardisée n'était établie, laissant la possibilité de faire appel librement aux anticoagulants, aux anti-inflammatoires, à la compression veineuse élastique et à la chirurgie.¹

Dans ce contexte d'incertitude, les pratiques médicales étaient particulièrement hétérogènes. Dans une étude française de 2009, 91% des médecins généralistes déclaraient faire le diagnostic de TVS sur la base de leur examen clinique, 79% sollicitaient une échographie Doppler pour confirmer le diagnostic, et 86% recherchaient une TVP associée.²

Les pratiques de prise en charge thérapeutique des TVS ont été documentées par deux grandes études épidémiologiques françaises effectuées en médecine vasculaire. Dans l'étude OPTIMEV, réalisée entre 2004 et 2006, 76% des patients ayant une TVS isolée ont reçu un traitement anticoagulant, majoritairement à dose curative, et 25% pendant au moins 45 jours. Lorsque la TVS était associée à une TVP, 94% des patients ont reçu un anticoagulant, 84% pendant plus de 45 jours.³

Dans l'étude POST, réalisée en 2010, 90,5% des patients ont reçu un anticoagulant, dont deux tiers à dose curative, pendant une durée moyenne de 11 jours. 17% des patients ont reçu un anti-vitamine K, pendant une durée moyenne de 81 jours. 47% des patients ont reçu un anti-inflammatoire topique, et 8% un anti-inflammatoire per os. 98% des patients ont eu des bas de compression élastique et 10% des patients ont été traités par intervention chirurgicale.⁴

Durant les 10 dernières années, des études d'envergure ont précisé la gravité des TVS et proposé des options de prise en charge efficaces. Il en ressort qu'un quart des patients avec une TVS ont une TVP associée, et 5% une EP concomitante. Une TVS initialement isolée, c'est-à-dire sans TVP ni EP concomitante, entraîne 8% de complications dans les 3 mois, de type extension ou récurrence de TVS (5%), ou TVP ou EP symptomatique (3%).³⁻⁵ Plusieurs essais ont montré le bénéfice d'un traitement anticoagulant de 30 jours, sans différence entre dose prophylactique et curative, mais ce bénéfice disparaissait du fait d'un effet rebond à l'arrêt du traitement.^{3,6,7} L'étude européenne CALISTO, évaluant un traitement de 45 jours par fondaparinux à dose

prophylactique, est la seule à ce jour qui ait relevé un effet important et durable sur les événements thromboemboliques, sans majoration du risque hémorragique.^{8,9}

Ces connaissances récentes révèlent le caractère potentiellement délétère de certaines pratiques, telles que l'instauration d'un traitement anticoagulant à dose curative. Cependant, toutes les recommandations n'ont pas encore été mises à jour sur la base de ces données. Si la nécessité d'une échographie Doppler fait consensus en France afin de confirmer le diagnostic et de rechercher une TVP, les recommandations françaises précèdent l'étude CALISTO et proposent une prise en charge thérapeutique basée sur des niveaux de preuve de grade C ou Accord professionnel.¹⁰ Plus récentes, les recommandations 2012 de l'American College of Chest Physicians proposent, en l'absence de contre-indication, de prescrire le fondaparinux ou une héparine de bas poids moléculaire à dose prophylactique pendant 30 à 45 jours devant toute TVS isolée aiguë symptomatique mesurant au moins 5cm de long à l'échographie.¹¹

Dans ce contexte de transition, nous pouvons nous demander si les pratiques des médecins traitants ont évolué. Pour y répondre, nous avons mis en place une étude ayant pour objectif de décrire en médecine générale les pratiques de prise en charge face à une suspicion de TVS.

MATERIEL ET METHODES

Type d'étude

Une étude descriptive transversale par questionnaire papier a été réalisée auprès de médecins généralistes de Saône et Loire entre le 01/01/2014 et le 31/03/2014.

Echantillon

Les 443 médecins de Saône et Loire répertoriés comme médecins généralistes à titre exclusif par l'annuaire des Pages Jaunes® ont été sollicités par téléphone, et 130 d'entre eux ont accepté de participer à l'étude (29,3%).

Questionnaire

Un questionnaire papier a été adressé à chacun des participants par courrier, accompagné d'une enveloppe réponse préaffranchie. Ce questionnaire anonyme demandait de décrire la prise en charge du dernier patient ayant présenté une suspicion de TVS. Il recueillait les antécédents et les facteurs de risque thromboemboliques du patient, la prise en charge diagnostique (recherche d'une TVP et/ou d'une EP, dosage des D-dimères et réalisation d'un bilan étiologique), la prise en charge thérapeutique (immédiate et après échographie Doppler) et la réalisation d'une échographie Doppler de contrôle à distance.

Analyse statistique

L'analyse a été réalisée par une statisticienne avec le logiciel R 3.1 pour Windows. Les variables qualitatives ont été décrites avec des fréquences absolues et les variables quantitatives avec des moyennes et écart-types. Les intervalles de confiance à 95% ont été calculés pour chacune des variables. Des tests de Chi-deux ont été réalisés lorsque leurs conditions d'application étaient réunies.

RESULTATS

Quatre-vingts huit questionnaires ont été recueillis sur les 130 envoyés (67,7%), tous exploitables. L'âge des médecins répondants était de 52 ans (+/-10,3).

Echantillon

Les caractéristiques des patients de l'échantillon sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1. Profil des patients de l'échantillon (N=88)

Profil	N	% [IC95%]
Total	88	
Antécédents		
Antécédents personnels de TVS, TVP et/ou EP	35	39,8 [29,5-50,0]
Antécédents familiaux de TVS, TVP et/ou EP	8	9,1 [3,1-15,1]
Facteurs de risques		
Varices des membres inférieurs	60	71,6 [62,2-81,0]
Traumatisme (< 1 mois)	10	11,4 [4,7-18,0]
Infection récente (< 1 mois)	10	11,4 [4,7-18,0]
Hospitalisation récente	7	8 [2,3-13,6]
Cancer évolutif	7	8 [2,3-13,6]
Voyage prolongé récent (< 20 jours)	6	6,8 [1,6-12,1]
Traitement hormonal (ménopause ou cancer)	5	5,7 [0,8-10,5]
Alitement (> 3 jours) durant les 20 derniers jours	5	5,7 [0,8-10,5]
Chirurgie récente (< 60 jours)	4	4,5 [0,2-8,9]
Maladie auto-immune	3	3,4 [-0,4-7,2]
Immobilisation plâtrée du membre inférieur	3	3,4 [-0,4-7,2]
Grossesse ou post-partum	1	1 [-1,1-3,4]

Prise en charge diagnostique

Selon leurs déclarations, 82 médecins (93,2% [87,9-98,4]) ont prescrit une échographie Doppler diagnostique, et 20 (22,7% [14,0-31,5]) des D-dimères. 36 médecins ont recherché (40,9% [30,6-51,2]) une EP concomitante.

12 patients (13,6% [6,5-20,8]) se sont vus prescrire un bilan étiologique à la recherche d'une thrombophilie. 6 d'entre eux (6,8%) présentaient une TVS sur veine non variqueuse ou avaient des antécédents thromboemboliques veineux.

Prise en charge thérapeutique

Huit médecins (9,1% [3,1-15,1]) n'ont prescrit aucun traitement immédiatement. 64 patients (72,7%) ont reçu un traitement anticoagulant par héparine ou fondaparinux, dont 15 (17%) à dose préventive (Tableau 2). Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les prises en charge thérapeutiques avant et après échographie Doppler.

Tableau 2. Prise en charge thérapeutique immédiate et après échographie Doppler (N=88)

Prescription	Immédiate		Après Doppler	
	n	% [IC95%]	n	% [IC95%]
Héparine à dose préventive	8	9,1 [3,1-15,1]	5	5,7 [0,8-10,5]
Héparine à dose curative	26	29,5 [20,0-39,1]	29	33,0 [23,1-42,8]
Fondaparinux à dose préventive	7	8,0 [2,3-13,6]	10	11,4 [4,7-18]
Fondaparinux à dose curative	23	26,1 [17,0-35,3]	17	19,3 [11,1-27,6]
AVK	8	9,1 [3,1-15,1]	14	15,9 [8,3-23,6]
Antiinflammatoire per os	8	9,1 [3,1-15,1]	6	6,8 [1,6-12,1]
Antiinflammatoire cutané	45	51,1 [40,7-61,6]	29	33 [23,1-42,8]
Antiagrégant plaquettaire	4	4,5 [0,2-8,9]	2	2,3 [-0,8-5,4]
Bas de contention	63	71,6 [62,2-81,0]	52	59,1 [48,8-69,4]
Bandes de contention	9	10,2 [3,9-16,6]	8	9,1 [3,1-15,1]
Autre traitement (AOD*)	7	8,0 [2,3-13,6]	6	6,8 [1,6-12,1]

*Anticoagulants oraux directs

Suivi

Dix-neuf médecins (21,6% [13,0-30,2]) ont revu le patient le jour même après l'échographie, 39 (44,3% [33,9-54,7]) dans les 48 heures et 26 (29,5% [20,0-39,1]) plus tard.

Quarante-neuf médecins (55,7% [45,3-66,1]) ont prescrit une échographie veineuse de contrôle à distance.

DISCUSSION

Principaux résultats et comparaison à la littérature

Face à une suspicion de TVS, 96% des médecins généralistes ont recherché une TVP concomitante et 41% une EP concomitante. 93% ont demandé une échographie veineuse diagnostique. 23% ont fait doser les D-dimères et 14% ont réalisé un bilan étiologique de thrombophilie. 72,7% des patients ont reçu un traitement anticoagulant par héparine ou fondaparinux, dont 17% à dose préventive. Une échographie veineuse à distance a été réalisée chez 56% des patients.

Le profil des patients décrits dans notre étude rejoint celui décrit par les grandes études épidémiologiques françaises.^{3,4} Dans celles-ci, 25 à 40% des patients présentaient des antécédents thromboemboliques personnels, et 20 à 30% des antécédents thromboemboliques familiaux. Les varices des membres inférieurs étaient aussi le principal facteur associé, avec une prévalence de 50 à 80%. L'ensemble des autres facteurs ont une fréquence comparable aux données de la littérature.

Du point de vue des pratiques diagnostiques, le taux de patients adressés en échographie Doppler apparaît supérieur aux chiffres relatés dans les enquêtes précédentes (93% versus 79%).² De même, le taux de médecins déclarant rechercher une EP associée apparaît élevé (41%). Ceci pourrait traduire une meilleure sensibilisation des médecins généralistes sur la gravité potentielle des TVS, ces patients ayant un pronostic différent pouvant justifier une prise en charge similaire à celle des TVP.¹²

Nous n'avons pas trouvé de données antérieures sur le dosage de D-dimères et la réalisation d'un bilan étiologique. Le dosage des D-dimères, effectué ici dans un quart des cas, ne serait pas utile pour le diagnostic des TVS car sa négativité ne permet pas d'exclure une TVS, y compris une TVS extensive à la terminaison saphène.¹³ Un bilan étiologique est justifié lorsque la TVS survient sur une veine non variqueuse ou en cas d'antécédents personnels et/ou familiaux de TVS, TVP et/ou EP.¹⁴⁻¹⁶ Dans notre enquête, la moitié des patients ayant eu un bilan étiologique ont un profil justifiant ce bilan.

Du point de vue des pratiques thérapeutiques, les patients ont reçu moins souvent de traitement anticoagulant que dans les études antérieures (69% des cas, versus 76 à 94% dans l'étude OPTIMEV et 91% dans l'étude POST). La majorité des posologies restaient cependant des doses curatives (trois quarts des cas dans notre étude versus deux tiers dans l'étude POST).^{3,4}

La compression élastique a été prescrite moins souvent que dans les études antérieures (68% versus 98% dans l'étude POST). Cette compression pourrait avoir un effet uniquement antalgique, car il n'a pas été démontré d'efficacité sur l'évolution de la TVS.¹⁷

Réalisé pour 56% des patients, un suivi échographique systématique n'est pourtant pas indiqué dans les suites d'une TVS : s'il est utile pour guider la prise en charge thérapeutique initiale, il ne permet pas d'identifier les patients à risque de complication thromboembolique, et ne détecte que peu de complications asymptomatiques.^{18,19}

Ainsi, les médecins semblent avoir adapté leurs pratiques diagnostiques aux données mettant en évidence la gravité potentielle des TVS. Leurs prises en charge thérapeutiques restent cependant très hétérogènes et potentiellement délétères du fait notamment d'un taux élevé de traitements à dose curatives.

Forces et faiblesses de l'étude

Le choix de renseigner le dernier patient suspect de TVS a permis de ne pas recueillir des pratiques générales, et de limiter le biais induit par les déclarations de pratiques. La prévalence annuelle de la TVS en soins primaires ayant été récemment mesurée à 0,64%, un recueil prospectif aurait nécessité plus d'une année de recueil pour documenter autant de cas.⁵

Le questionnaire n'a pas pu recueillir certains facteurs de confusion potentiels. Le résultat de l'échographie Doppler n'a pas été demandé ; il n'est donc pas certain que toutes les TVS aient été confirmées. La longueur et de la situation de la TVS (distance la jonction saphéno-fémorale), ainsi que la présence d'une TVP et/ou d'une EP associée n'ont pas été documentées, de même que la durée des traitements prescrits. Enfin, les médecins n'ont pas eu la possibilité de justifier leurs choix. Il est possible que des tiers facteurs soient intervenus dans ces choix, tels que la disponibilité de l'échographie ou la prescription thérapeutique par un autre médecin.

Une enquête plus approfondie ou une recherche de type qualitative permettraient d'étayer les facteurs justifiant les pratiques des médecins.

CONCLUSIONS

En conclusion, dans cette étude descriptive transversale ayant pour objectif de décrire les pratiques actuelles de prise en charge face à une suspicion de TVS en médecine générale, les médecins semblent avoir adapté leurs pratiques diagnostiques aux données mettant en évidence la gravité potentielle des TVS. Leurs prises en charge thérapeutiques restent cependant très hétérogènes et potentiellement délétères du fait notamment d'un taux élevé de traitements à dose curatives.

Les dernières recommandations françaises étant antérieures aux études POST et CALISTO, il est probable que les pratiques évoluent lorsque ces recommandations seront mises à jour.^{10,20}

REFERENCES

1. Decousus H, Frappé P, Accassat S, Bertoletti L, Buchmuller A, Seffert B, et al. Epidemiology, diagnosis, treatment and management of superficial-vein thrombosis of the legs. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012;25(3):275-84.
2. Girardin È. Évaluation du parcours de soin des patients atteints de maladie thromboembolique chez les médecins généralistes du Languedoc-Roussillon. Thèse d'exercice : Université de Montpellier I. Faculté de médecine, 2009.
3. Galanaud J-P, Genty C, Sevestre M-A, Brisot D, Lausecker M, Gillet JL, et al. Predictive factors for concurrent deep-vein thrombosis and symptomatic venous thromboembolic recurrence in case of superficial venous thrombosis. The OPTIMEV study. *Thromb Haemost* 2011;105:31-9.
4. Decousus H, Quéré I, Presles E, Becker F, Barrellier MT, Chanut M, et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med* 2010;152:218-24.
5. Frappé P, Buchmuller-Cordier A, Bertoletti L, Bonithon-Kopp C, Couzan S, Lafond P, et al. Annual diagnosis rate of superficial vein thrombosis of the lower limbs: the STEPH community-based study. *J Thromb Haemost* 2014;12:831-8.
6. Prandoni P, Tormene D, Pesavento R. High vs. low doses of low-molecular-weight heparin for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs: a double-blind, randomized trial. *J Thromb Haemost JTH* 2005;3:1152-7.
7. The Superficial Thrombophlebitis Treated by Enoxaparin Study Group. A pilot randomized double-blind comparison of a low-molecular-weight heparin, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2003;163:1657-63.
8. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, Bauersachs RM, Boda Z, Brenner B, et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med* 2010;363:1222-32.
9. Leizorovicz A, Becker F, Buchmüller A, Quéré I, Prandoni P, Decousus H, et al. Clinical relevance of symptomatic superficial-vein thrombosis extension: lessons from the CALISTO study. *Blood* 2013;122(10):1724-9.
10. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Prévention et traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse en médecine. Recommandations. 2009.
11. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e419S-494S.
12. Galanaud JP, Bosson JL, Genty C, Presles E, Cucherat M, Sevestre MA, Quéré I, Decousus H, Leizorovicz A. Superficial vein thrombosis and recurrent venous thromboembolism: a pooled analysis of two observational studies. *J Thromb Haemost* 2012;10(6):1004-11.

13. Gillet J-L, Ffrench P, Hanss M, Allaert F-A, Chleir F. Valeur des D-dimères lors des thromboses veineuses superficielles des membres inférieurs. *J Mal Vasc* 2007;32:90-5.
14. Gillet JL, Allaert FA, Perrin M. Thromboses veineuses superficielles des veines non variqueuses des membres inférieurs. *J Mal Vasc* 2004;29:263-72.
15. Gillet J-L, Perrin M, Guex J. Mise au point sur les thromboses veineuses superficielles des membres inférieurs. *Phlébologie* 2002;55:251-7.
16. Ben Salah R, Frikha F, Snoussi M, Saidi N, Bahloul Z. Deep vein thrombosis revealing thromboangiitis obliterans or Buerger's disease. *J Mal Vasc* 2014;39(6):445-7.
17. Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev Online* 2012;3:CD004982.
18. Quenet S, Laroche J-P, Bertoletti L, Quéré I, Décousus H, Becker F, et al. Value of a planned compression ultrasonography after an isolated superficial vein thrombosis: results from a prospective multicentre study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;43:233-7.
19. Quéré I, Leizorovicz A, Galanaud J-P, Presles E, Barrellier M-T, Becker F, et al. Superficial venous thrombosis and compression ultrasound imaging. *J Vasc Surg* 2012;56(4):1032-8.e1.
20. Sevestre M-A, Belizna C, Durant C, Bosson J-L, Vedrine L, Cajfinger F, et al. Compliance with recommendations of clinical practice in the management of venous thromboembolism in cancer: the CARMEN study. *J Mal Vasc* 2014;39(3):161-8.

15. Article 10 : Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 2014

**EXPERT
OPINION**

1. Introduction
2. Pharmacological properties
3. Clinical efficacy and safety data
4. Conclusion
5. Expert opinion

PK evaluation of fondaparinux sodium for the treatment of thrombosis

Xavier Delavenne, Paul Frappé, Paul Zufferey, Patrick Mismetti, Silvy Laporte[†] & Laurent Bertolotti

[†]Centre Hospitalo-Universitaire de Saint-Etienne, Hôpital Nord, Bâtiment Recherche, Unité de Recherche Clinique, Innovation et Pharmacologie, Saint-Etienne, France

Introduction: Fondaparinux sodium (pentasaccharide) was the first of a new class of antithrombotic agents developed for the prevention and treatment of venous thromboembolism (VTE), blocking thrombin generation by selectively inhibiting factor Xa.

Areas covered: This review focuses on the currently available information evaluating the pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical efficacy and safety of fondaparinux in the prevention and treatment of VTE and treatment of acute coronary syndromes (ACS).

Expert opinion: Fondaparinux is an alternative to low-molecular-weight heparins (LMWH) for thromboprophylaxis in various clinical settings (major orthopedic surgery of the lower limbs, major abdominal surgery, immobilized medical patients at high risk of VTE), as well as for the treatment of VTE (deep venous thrombosis, pulmonary embolism). It is currently challenged, in the context of both surgical thromboprophylaxis and acute VTE treatment, by the new oral anticoagulants. Fondaparinux remains the sole drug validated in patients with isolated superficial vein thrombosis of the lower limbs, and at prophylactic doses is a good alternative to LMWH at anticoagulant doses for patients with ACS, especially those ineligible for percutaneous coronary intervention.

Keywords: factor Xa inhibitor, fondaparinux, pentasaccharide, pharmacokinetics, venous thromboembolism

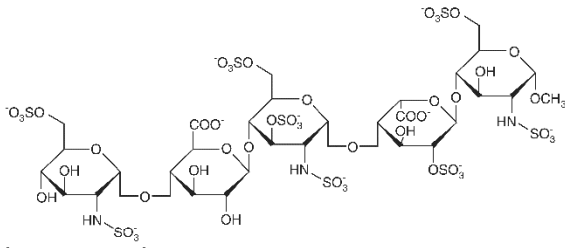
Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. (2014) **10**(2):269-277

1. Introduction

The goal of medical treatments for venous thrombosis (VT) is essentially to decrease the risk of thrombus extension. For this purpose, anticoagulant drugs constitute the cornerstone of therapy. These include heparin-derived drugs, that is, unfractionated heparins (UFH), low-molecular-weight heparins (LMWH) and vitamin K antagonists (VKA), all three types of drugs having similar efficacy. Anticoagulation was historically based on continuous infusion of UFH using an electric syringe, this approach being later superseded by subcutaneous injection of LMWH, the pharmacokinetic properties (half-life, bioavailability, elimination) of these compounds contributing to their easier use. VKA are administered orally for extended therapy.

Fondaparinux was developed on the basis of new pharmacological concepts emerging from the heparin fractionation and purification studies conducted by the Choay group [1]. The objective was to make available a compound that was clearly identifiable chemically and could be manufactured by a fully synthetic process, thereby avoiding animal contaminants, while at the same time possessing a mechanism of activity less complex than those of existing medications, a

informa
healthcare

Box 1. Drug summary.	
Drug name	Fondaparinux
Phase	Approved since 2002 in Europe
Indications	Prevention and treatment of venous thromboembolism, treatment of acute coronary syndromes
Pharmacological description	Synthetic pentasaccharide, selective factor Xa inhibitor
Route of administration	Subcutaneous injection
Chemical structure	
Pivotal trial(s)	[9-12, 14, 23, 24, 26-28]

less substantial pharmacokinetic and pharmacodynamic variability and a better benefit-to-risk ratio.

2. Pharmacological properties

2.1 Chemical structure

Fondaparinux sodium is a synthetic pentasaccharide with a molecular weight of 1728 Da. Its chemical synthesis was based on previous studies on heparin degradation and isolation processes [2,3]. Pentasaccharide was shown to be the smallest heparin molecule exhibiting anti-Xa activity. In the 1980s, the Choay group published the synthesis of a methyl glycoside derivative of the heparin pentasaccharide and demonstrated the key role of the 3-O sulfate group for antithrombotic activity [3]. Fondaparinux comprises a specific sequence of saccharides, namely, methyl *O*-2-deoxy-6-*O*-sulfo-2-(sulfoamino)- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -D-glucopyranuronosyl-(1 \rightarrow 4)-*O*-2-deoxy-3,6-di-*O*-sulfo-2-(sulfoamino)- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-*O*-2-*O*-sulfo- α -L-idopyranuronosyl-(1 \rightarrow 4)-2-deoxy-6-*O*-sulfo-2-(sulfoamino)- α -D-glucopyranoside, as the decasodium salt (Box 1).

2.2 Pharmacodynamics

It is worth remembering that the pharmacodynamic properties of fondaparinux are derived from those of heparins. Heparins comprise mixtures of polysaccharides of animal origin and their effects vary depending on the length of their constituent polysaccharide chains. If the molecular weight of these chains exceeds 5400 Da, they will inhibit the effect of thrombin (anti-IIa activity). If their molecular weight is < 5400 Da and they comprise at least five sugars, their effect will be to inhibit factor Xa (anti-Xa activity) by binding to antithrombin (AT). The action of UFH is based equally on these two mechanisms, while LMWH, with a shorter chain length, preferentially exert an anti-Xa activity.

The principle underlying the development of fondaparinux was to simplify the mode of anticoagulant action by favoring anti-Xa activity. Fondaparinux possesses only the five sugars necessary for binding to AT, thereby specifically and reversibly inhibiting factor Xa activity [4]. Moreover, unlike heparins, fondaparinux does not seem to modify platelet activation or aggregation.

2.3 Pharmacokinetics

2.3.1 Healthy volunteers

Fondaparinux was first evaluated in healthy young [5] and elderly populations. In view of its polysaccharide structure, fondaparinux must be administered parenterally. Its absorption following subcutaneous injection is rapid and complete, with a bioavailability close to 100%. Maximum plasma concentrations are reached within approximately 2 h.

The distribution of fondaparinux in the organism seems to be limited to the blood, with a volume of distribution between 8 and 10 l. It is strongly (97%) bound to proteins due to its specific binding to AT. It is not metabolized by the liver and 80% of the dose administered is excreted unchanged in the urine. Its half-life varies from 17 h in young healthy volunteers to 21 h in the elderly. The total clearance of fondaparinux (5.1 – 7.9 ml/min) is superior to its renal clearance (4.0 – 7.9 ml/min), suggesting an active secretion phenomenon at the renal level. Fondaparinux shows linear pharmacokinetics at doses ranging from 2 to 8 mg.

Fondaparinux has several pharmacokinetic advantages, including a relatively low intra- and inter-individual variability (5.5 – 17%), permitting fixed dosing, a half-life compatible with single daily administration, and the absence of hepatic metabolism, in particular, by the CYP450 enzyme system, reducing the likelihood of drug interactions. However, its renal elimination, almost exclusively in unchanged form, is a limiting factor, since impairment of renal function, as

may be encountered in more elderly populations, may result in accumulation of the product.

2.3.2 Specific populations

Phase IV studies allowed evaluation of the pharmacokinetic properties of fondaparinux in fragile populations, including elderly and pediatric patients, as well as patients with renal insufficiency. These studies, closer to real-life practice in terms of patient inclusion, revealed various differences with regard to the pharmacokinetics of fondaparinux compared to the results of studies and simulations performed during Phases II/III of its development.

2.3.2.1 Elderly patients

A population pharmacokinetics study, conducted in 809 patients, allowed the evaluation of fondaparinux pharmacokinetics in everyday practice [6]. In this study, patients received a fixed prophylactic dose of 2.5 mg fondaparinux once daily to prevent venous thromboembolic disease after major orthopedic surgery. The patients were not selected, and their average age was 74 years. The pharmacokinetic variability observed in this study (41%, CV) was much higher than that estimated in healthy volunteers. This greater variability could be explained in part by the age, body weight and renal function of the patients. In itself, age had only a moderate effect, but other characteristics associated with advanced age had a much more significant impact. For example, patients weighing < 50 kg had a fondaparinux exposure > 41% higher than that of other patients. Patients with a renal function impairment expressed by a creatinine clearance of < 60 ml/min (estimated by the MDRD formula) had a > 34% greater exposure to fondaparinux.

2.3.2.2 Patients with renal insufficiency

Another study evaluated the pharmacokinetics of fondaparinux more specifically in a population of 442 renally impaired patients, in the context of venous thromboembolism (VTE) prevention after major orthopedic surgery [7]. The patients received a reduced dose of 1.5 mg fondaparinux once daily, allowing limitation of exposure to levels close to those of patients with normal renal function receiving a dose of 2.5 mg.

2.3.2.3 Pediatric patients

A study in 24 children aged from 1 to 18 years receiving fondaparinux for the treatment of VTE evaluated the pharmacokinetics of fondaparinux at the initial dose of 0.1 mg/kg/day [8]. Body weight was found to be the only variable explaining the variability of clearance between individuals. Neither renal function (children with abnormal renal function being excluded from the study) nor age was identified as a potential source of variability. Finally, the observed fondaparinux concentrations in children treated at the dose of 0.1 mg/kg/day were within the 95% confidence interval of that predicted among adult patients.

3. Clinical efficacy and safety data

The efficacy and safety of fondaparinux have been assessed in several frequently encountered clinical situations, including thromboprophylaxis in both surgical and medical patients, initial parenteral treatment of deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), treatment of superficial venous thrombosis (SVT), and treatment of acute coronary syndromes (ACS). The main results from pivotal studies are summarized Table 1.

3.1 Fondaparinux for venous thromboprophylaxis

3.1.1 Surgical setting

Fondaparinux 2.5 mg subcutaneously once daily was evaluated in the prevention of VTE in major surgery: total hip arthroplasty, versus enoxaparin 40 mg in the EPHEBUS trial [9] and versus enoxaparin 30 mg twice daily in the PENTATHLON 2000 trial [10], hip fracture (vs enoxaparin 40 mg) in the PENTHIFRA trial [11] and total knee arthroplasty (vs enoxaparin 30 mg twice daily) in the PENTHAMAKS trial [12]. The data from these trials were recently included in a meta-analysis, which indicated that fondaparinux use was associated with a 50% risk reduction (RR = 0.50; 95% CI 0.39 – 0.63) with respect to a composite outcome of any VTE event [13]. There was a significant heterogeneity among the studies and the difference between fondaparinux and enoxaparin disappeared when only symptomatic VTE events were considered. Moreover, fondaparinux use was associated with a significantly higher risk of major bleeding when compared to enoxaparin (absolute risk: 2.7 vs 1.7%, respectively; RR = 1.27, 95% CI: 1.04, 1.55). However, the incidence of major bleeding was lower when the first injection was given at 6 h or more after surgery, and this parameter was mentioned into account in the approved label. In a multicenter, double-blind trial, extended prophylaxis with fondaparinux for 3 weeks after hip fracture surgery reduced the risk of VTE by 96% (from 34.7% in the placebo group to 1.4% in the fondaparinux group, without significantly increasing the risk of major bleeding, that is, bleeding leading to death or re-operation, or occurring in a critical organ [14].

Similar results were obtained in patients undergoing abdominal surgery. In the PEGASUS study, fondaparinux was found to be non-inferior to dalteparin in terms of DVT detected by bilateral venography and symptomatic, confirmed DVT or PE up to day 10 (4.6 vs 6.1%, $p = 0.14$) [15]. There was no significant difference in terms of bleeding between fondaparinux (3.4%) and dalteparin (2.4%), despite fondaparinux seemed to be associated with a higher risk of bleeding leading to re-operation or a further intervention. In the double-blind APOLLO trial, fondaparinux on top of intermittent pneumatic compression (IPC) was more effective than IPC plus placebo in preventing VTE (1.7 vs 5.3%) but was again associated with a significant increase in the risk of major bleeding (1.7 vs 0.2%, $p = 0.004$) [16].

Table 1. Pivotal studies investigating the efficacy and safety of Fondaparinux in different clinical settings.

Clinical setting	Study and design	Population	Fondaparinux	Comparator	Treatment duration	Primary efficacy endpoint [§]	Major bleeding
Major orthopedic surgery	EPHESUS [9]	Elective hip replacement surgery. 2309 pts.	2.5 mg od	Enoxaparin 4000 IU od	5 – 9 days	4.1 versus 9.2% RR = 0.44 [0.30;0.64]	4.1 versus 2.8% RR = 1.47 [0.94;2.28]
	PENTATHLON [10]	Elective hip replacement surgery. 3413 pts.	2.5 mg od	Enoxaparin 3000 IU bid	5 – 9 days	6.1 versus 8.3% RR = 0.74 [0.51;1.05]	1.8 versus 1.0% RR = 1.82 [0.87;3.77]
	PENTHIFRA [11]	Hip fracture surgery. 1711 pts.	2.5 mg od	Enoxaparin 4000 IU od	5 – 9 days	8.3 versus 19.1% RR = 0.44 [0.32;0.59]	2.1 versus 2.2% RR = 0.96 [0.51;1.82]
	PENTAMAKS [12]	Elective major knee surgery. 1049 pts.	2.5 mg od	Enoxaparin 3000 IU bid	5 – 9 days	12.5 versus 27.8% RR = 0.45 [0.33;0.62]	2.1 versus 0.2% RR = 10.9 [1.42;84.4]
Abdominal surgery	PENTHIFRA-Plus [14]	Hip fracture surgery. 656 pts.	2.5 mg od	Placebo	Extended	1.4 versus 34.7% RR = 0.04 [0.01;0.12]	2.5 versus 0.6% RR = 4.05 [0.87;18.9]
	PEGASUS [15]	High-risk abdominal surgery. 2927 pts.	2.5 mg od	Dalteparin 5000 IU od	19 – 23 days	4.6 versus 6.1% RR = 0.75 [0.52;1.09]	3.4 versus 2.4% RR = 1.44 [0.93;2.21]
	APOLLO [16]	Abdominal surgery. 1309 pts.	2.5 mg od	Placebo	5 – 9 days	1.7 versus 5.3% RR = 0.31 [0.14;0.73]	1.7 versus 0.2% RR = 10.1 [1.30;79.0]
VTE prevention in non-surgical patients	FONDACAST [19]	Non-surgical below-knee injury. 1349 pts.	2.5 mg od*	Nadroparin 2850 IU od	21 – 45 days	2.4 versus 8.2% RR = 0.29 [0.16;0.52]	0.1 versus 0.1% RR = 2.00 [0.07;59.4]
	ARTEMIS [20]	Acutely ill medical patients. 849 pts.	2.5 mg od	Placebo	6 – 14 days	5.6 versus 10.5% RR = 0.53 [0.31;0.92]	0.2 versus 0.2% RR = 0.98 [0.06;15.6]
VTE treatment	MATISSE-PE [23]	Acute PE. 2213 pts.	7.5 mg od [†]	UFH aPTT 1.5 – 2.5	5 days	3.8 versus 5.0% RR = 0.75 [0.51;1.12]	2.0 versus 2.4% RR = 0.85 [0.49;1.49]
	MATISSE-DVT [24]	Acute DVT. 2205 pts.	7.5 mg od [†]	Enoxaparin 1 mg/kg bid	5 days	3.9 versus 4.1% RR = 0.96 [0.64;1.45]	2.6 versus 2.3% RR = 1.09 [0.64;1.84]
ACS treatment	CALISTO [26]	Superficial vein thrombosis. 3002 pts.	2.5 mg od	Placebo	45 days	0.9 versus 5.9% RR = 0.85 [0.74;0.92]	0.1 versus 0.1% RR = 1.00 [0.06;15.9]
	OASIS-5 [27]	ACS without ST elevation. 1152 pts.	2.5 mg od	Enoxaparin 1 mg/kg bid	6 days	5.8 versus 5.7% RR = 1.01 [0.90;1.13]	2.2 versus 4.1% RR = 0.52 [0.44;0.61]
	OASIS-6 [28]	Acute STEMI. 12092 pts.	2.5 mg od	Usual care (UFH or placebo)	8 days	11.2 versus 9.7% RR = 0.86 [0.77;0.96]	1.0 versus 1.3% RR = 0.77 [0.55;1.08]
	Double-blind						

Results are expressed as percent in fondaparinux group versus the comparator, the relative risk (RR) and its 95% confidence interval.

*1.5 mg if clearance < 50 ml/min.

†1.5 mg if body weight < 50 kg, 10 mg if body weight > 100 kg.

§Primary efficacy endpoint: asymptomatic DVT and symptomatic VTE for studies in surgical setting, symptomatic recurrence of VTE for VTE studies, symptomatic VTE or symptomatic extension or recurrence for superficial thrombosis study, death, myocardial infarction, and refractory ischemia for ACS study, death and reinfarction for STEMI study.

ACS: Acute coronary syndrome; bid: Twice daily; BW: Body weight; DVT: Deep-vein thrombosis; od: Once daily; PE: Pulmonary embolism; STEMI: ST-segment elevation myocardial infarction;

UFH: Unfractionated heparin.

Finally, recent guidelines include fondaparinux among the drugs listed as available for VTE prevention in both orthopedic surgery and abdominal surgery [17]. However, these recommendations suggest giving preference to LMWH (grade 2B recommendation) because of the increased risk of bleeding with fondaparinux at 2.5 mg/day, a risk also discussed in the context of thoracic surgery [18].

Very recently, the efficacy and safety of fondaparinux were studied in an orthopedic, but non-surgical population comprising patients requiring rigid or semi-rigid immobilization for isolated non-surgical below-knee injury. FONDACAST was an open trial, comparing fondaparinux (2.5 mg once daily, 1.5 mg in patients with a moderate renal failure) to nadroparin (2850 anti-Xa UI/d) in 1349 patients [19]. Regarding the efficacy primary endpoint (a composite of all VTE and death up to complete mobilization), fondaparinux was associated with a 70% reduction compared to nadroparin (absolute risk 2.6 vs 8.2%, respectively; OR 0.30, 95% CI 0.15 – 0.54). Notably, this positive result was mainly explained by an effect on asymptomatic distal DVT (diagnosed by systematic evaluation). No difference was found in terms of safety in this population.

3.1.2 Non-surgical settings

Fondaparinux (2.5 mg subcutaneously, once daily, for 6 – 14 days) was also evaluated for thromboprophylaxis in medical patients during the ARTEMIS trial [20]. In this randomized, double-blind placebo-controlled trial, fondaparinux was associated with a relative risk reduction of approximately 50% (RR 0.53, 95% CI 0.31 – 0.92) with respect to the composite outcome of DVT detected by routine bilateral venography or symptomatic VTE, up to day 15. This outcome was detected in 5.6% of patients in the fondaparinux group versus 10.5% of those in the placebo group. It is noteworthy that no symptomatic proximal DVT occurred in either group, but five deaths were adjudicated as fatal PE in the placebo group, whereas no PE-related death was retained in the fondaparinux group. Regarding safety, minor bleeding was more frequent in the fondaparinux group than in the placebo group (2.6 vs 1.0%), but there was no difference in terms of major bleeding (0.2% in both groups). The population included in this study (n = 849) was rather old (mean age 75 years) and had been admitted to hospital for three main reasons: congestive heart failure, acute respiratory failure or acute infection. Of note, patients with renal insufficiency (serum creatinine level > 180 $\mu\text{mol/l}$), were excluded in view of the renal elimination of fondaparinux. Taking into consideration pharmacokinetic simulations based on data obtained in patients undergoing major orthopedic surgery, it was proposed to decrease the dose to 1.5 mg for VTE prevention in patients with moderate renal failure (creatinine clearance between 20 and 50 ml/min) [21]. The safety of this thromboprophylaxis strategy was evaluated during a cohort study in acutely ill medical patients [22], but its efficacy has never been evaluated in a prospective randomized, controlled trial.

3.2 Fondaparinux in the treatment of venous thromboembolism

The use of fondaparinux for the initial treatment of VTE was evaluated in the MATISSE program. The MATISSE PE study compared fondaparinux to continuous intravenous infusion of UFH (ratio of the activated partial-thromboplastin time to a control value, 1.5 – 2.5) in the initial treatment of PE [23]. This was an open-label, non-inferiority trial, including > 2200 patients with symptomatic PE. Fondaparinux was used once daily, at three different doses: 5.0 mg if body weight was < 50 kg, 7.5 mg if it was 50 to 100 kg or 10.0 mg if it was > 100 kg. Non-inferiority was concluded according to the incidence of symptomatic recurrent VTE during a 3-month follow-up (3.8% in the fondaparinux group vs 5.0% in the heparin group). Bleeding rates were similar in the fondaparinux group (1.3% during the initial parenteral treatment period) compared to the group receiving intravenous infusions of heparin (1.1% during the initial parenteral treatment period). Fondaparinux use in patients with DVT was assessed in the MATISSE DVT study [24]. This non-inferiority trial differed from the PE study by the use of enoxaparin 1 mg/kg of body weight, subcutaneously twice daily as the control drug, allowing a double-blind design. More than 2200 patients with symptomatic DVT were included. Rates of recurrent symptomatic VTE at 3 months were very close in the two groups (3.9% in the fondaparinux group and 4.1% in the enoxaparin group). There was also no difference between the groups in terms of bleeding.

Recent data indicate that 10% of patients with isolated SVT of the leg might present significant thromboembolic complications, such as DVT, PE, and recurrence or extension of SVT, during a 3-month follow-up [25]. Fondaparinux was therefore evaluated in the treatment of isolated SVT, in the CALISTO trial [26]. More than 3000 patients with SVT (mean age 57 years, mainly female, without significant comorbidities) were included in this randomized, double-blind, placebo-controlled trial, evaluating fondaparinux at 2.5 mg once daily for 30 – 45 days. Fondaparinux use was associated with an 85% relative risk reduction (95% CI 74 – 92%) with respect to the primary efficacy outcome (a composite of death from any cause, symptomatic PE, symptomatic DVT, symptomatic extension to the saphenofemoral junction and symptomatic recurrence of SVT, up to day 45). In this population study, safety was excellent with similar rates of major bleeding in both groups (one major bleeding event in each group).

3.3 Fondaparinux in the treatment of acute coronary syndromes

In the OASIS-5 trial, fondaparinux 2.5 mg, once daily was compared to enoxaparin (at the dose registered for the treatment of ACS: 1 mg/kg, twice daily) in the setting of ACS without ST-segment elevation [27]. In this double-blind, non-inferiority trial, fondaparinux showed a similar efficacy

Table 2. Recommended indications of fondaparinux.

Indication	Pivotal clinical trials	Approved by/ daily dose	Recommendation [29-35]
Prevention of VTE in major orthopedic surgery	EPHESUS [10] PENTATHLON 2000 [11] PENTHIFRA [12] PENTAMAKS [13] PENTHIFRA PLUS [15]	FDA: 2.5 mg EMA: 2.5 and 1.5 mg for renally impaired patients	ACCP 2012: Grade 1A recommended in elective hip or knee arthroplasty and hip fracture surgery
Prevention of VTE in major general surgery	PEGASUS [16] APOLLO [17]	FDA and EMA: 2.5 and 1.5 mg for renally impaired patients*	ACCP 2012: Grade 1A recommended in major abdominal surgery, major gynaecologic surgery, major urologic surgery
Prevention of VTE in acutely ill medical patients	ARTEMIS [20]	EMA: 2.5 and 1.5 mg for renally impaired patients*	ACCP 2012: recommended in inpatients with acute medical illness (Grade 1B)
Treatment of VTE	MATISSE-PE [24] MATISSE-DVT [25]	FDA and EMA: 7.5 mg if weight 50 – 100 kg 10 mg if weight > 100 kg 5 mg if weight < 50 kg	ACCP 2012: initial parenteral anticoagulation recommended (1B); fondaparinux suggested over UFH sc (2C in DVT and PE) and UFH iv (2C in DVT, 2B in PE)
Treatment of SVT	CALISTO [27]	EMA: 2.5 and 1.5 mg for renally impaired patients*	ACCP 2012: prophylactic-dose fondaparinux or LMWH suggested over no anticoagulation (2B); fondaparinux suggested over LMWH (2C)
Treatment of ACS	OASIS-5 [28] OASIS-6 [29]	EMA: 2.5 mg	ACCP 2012: Grade 1A recommended without primary angioplasty ESC: Grade 1A recommended for non-ST elevation ACS, Grade 1B recommended for STEMI (without primary angioplasty)

*EMA not only recommend 1.5 mg for renal impaired patients, but also stated that this dosage has not been evaluated properly in these indications.
ACCP: American College of Chest Physicians; ACS: Acute coronary syndromes; ESC: European Society of Cardiology; iv: Intravenous; OD: Once daily; sc: Subcutaneous; STEMI: ST-segment elevation myocardial infarction; SVT: Superficial vein thrombosis; VTE: Venous thromboembolism.

to that of enoxaparin in terms of the composite outcome of death, myocardial infarction and refractory ischemia, up to nine days (5.8 vs 5.7%, respectively), and also demonstrated a 50% relative reduction in major bleeding and a lower mortality at 30 and 180 days. In patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), the efficacy of fondaparinux in reducing mortality and re-infarction without increasing the rates of bleeding or stroke was shown only in patients not undergoing primary percutaneous coronary intervention (OASIS-6 trial) [28].

3.4 Place in treatment and role of fondaparinux in current practice

Fondaparinux is currently registered by the main regulatory agencies (FDA or EMA) for the following indications: prevention of VTE after major orthopedic surgery, after major general surgery and in hospitalized medical patients, initial treatment in patients with DVT and/or PE, treatment of SVT, and treatment of ACS. Table 2 summarizes these indications and recommendations for the use of fondaparinux.

4. Conclusion

Fondaparinux was the first selective factor Xa inhibitor. With the introduction of new oral anticoagulants, its use in the

future will probably be restricted to settings in which these new drugs have not yet been assessed.

5. Expert opinion

The pharmacodynamic properties of fondaparinux are derived from heparins; their main mechanism of action is anti-Xa activity. Regarding pharmacokinetic properties, renal elimination is a limiting factor. As is for LMWH impairment of renal function, which may be encountered in more elderly populations, can result in accumulation of the product. The development of the reduced dose of 1.5 mg/day was probably underexplored.

Fondaparinux, like LMWH, is currently challenged by the arrival of new oral anticoagulants both for the treatment of DVT and PE, as well as in the prevention of VTE after major orthopedic surgery. However, compared to new oral anticoagulants, fondaparinux has several pharmacokinetic advantages. These include a relatively low intra- and inter-individual variability and the absence of hepatic metabolism, in particular by the CYP450 enzyme system. Overall, this reduces the likelihood of drug-drug interactions.

In the context of major orthopedic surgery, fondaparinux was an alternative to LMWH and remains the sole anticoagulant to have been validated as extended prophylaxis in patients undergoing hip fracture. With the introduction of new oral

anticoagulants, the use of fondaparinux will probably be restricted to surgical settings in which these new drugs have not yet been assessed. This drug will remain the treatment of choice in high-risk patients incapable of oral ingestion. However, in surgical patients, fondaparinux use is frequently associated with an increased risk of major bleeding which limits its prescription. For this reason, a reduced dosage of 1.5 mg has been registered for patients with moderate renal impairment undergoing major orthopedic surgery. For the prevention of VTE in medical patients, new oral anticoagulants failed to demonstrate any efficacy. Fondaparinux 2.5 mg is an alternative to LMWH in the absence of any randomized controlled evaluation of the 1.5 mg dosage for this indication (except in patients with moderate renal failure).

In the treatment of patients with acute VTE, if an initial parenteral treatment is indicated in an obese patient (body weight > 100 kg) then fondaparinux might be preferred over LMWH because of its specific dosage regimen validated in these patients. The lack of data precludes its use in the field of cancer-related VT. In other clinical indications, fondaparinux is the only drug that has been validated for the treatment of patients with isolated SVT of the lower limb. Fondaparinux (at prophylactic doses) is a good alternative to LMWH (at anticoagulant doses) in patients with ACS, especially those not eligible for percutaneous coronary intervention as it offers similar efficacy and better safety compared to LMWH.

In some populations, such as pregnant and postpartum women who are at increased risk of venous thromboembolism, fondaparinux is not recommended. It is also not known whether fondaparinux passes into human breast milk, providing another reason why pregnant women (even if transplacental passage is minor) and postpartum are not recommended to take fondaparinux.

Regarding the safety of the drug, the main concerns are bleeding and heparin-induced thrombocytopenia (HIT). For

bleeding, it is important to underline that if the safety of fondaparinux was often discussed in the surgical setting for VTE prevention or treatment. In this clinical setting there is no increased risk of bleeding, probably due to a low risk of hemorrhage in this environment. For HIT, due to the low risk associated with the use of fondaparinux, this anticoagulant does not require any platelet monitoring and may be a reasonable option (off-label) in patients with a history of HIT (dating back > 6 months previously).

The future of fondaparinux is difficult to predict. For extended prevention, the subcutaneous delivery of fondaparinux is probably a limitation to its use; thus fondaparinux is clearly challenged by the arrival of new oral anticoagulants. For the other indications involving a short duration of treatment, for example, < 7 days for the curative treatment of VTE, it remains a treatment of choice as LMWH.

Acknowledgment

X Delavenne and P Frappé both have equally contributed to this work.

Declaration of interest

The authors have received no sponsorship or funding for the preparation of this manuscript. P Mismetti has been supported by Bayer, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline and Pfizer for consultancy services and as a member of their scientific advisory boards. S Laporte has been supported by Bayer, Boehringer Ingelheim and LeoPharma for consultancy services and as a member of their scientific advisory boards. I. Bertolotti has been supported by Bayer, Bristol-Myers Squibb, LeoPharma, Pfizer and Sanofi for consultancy services. None of the other authors have any conflict of interest to declare.

Bibliography

Papers of special note have been highlighted as either of interest (●) or of considerable interest (●●) to readers.

1. Choay J, Lormeau JC, Petitou M, et al. Structural studies on a biologically active hexasaccharide obtained from heparin. *Ann NY Acad Sci* 1981;370:644-9
2. Walenga JM, Fareed J, Jeske WP, et al. Development of a synthetic heparin saccharide: fondaparinux. *Turk J Haematol* 2002;19:137-15
3. Walenga JM, Petitou M, Samama M, et al. The importance of a 3-O sulfate group in a heparin pentasaccharide for antithrombotic activity. *Thromb Res* 1988;52:553-63
4. Walenga JM, Jeske WP, Bara L, et al. Biochemical and pharmacologic rationale for the development of synthetic heparin pentasaccharide. *Thromb Res* 1997;86:1-36
5. Donat F, Duret JP, Santoni A, et al. The pharmacokinetics of fondaparinux sodium in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:1-9
6. Delavenne X, Zufferey P, Baylot D, et al. for the GETTICAM Study Group and POP-A-RIX Investigators. Population pharmacokinetics of fondaparinux administered at prophylactic doses after major orthopaedic surgery in everyday practice. *Thromb Haemost* 2010;104:252-60
7. Delavenne X, Zufferey P, Nguyen P, et al.; for the PROPRICE Study Group. Pharmacokinetics of fondaparinux 1.5 mg once daily in a real-world cohort of patients with renal impairment undergoing major orthopaedic surgery. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:1403-10
8. Young G, Yee DL, O'Brien SH, et al. FondaKIDS: a prospective pharmacokinetic and safety study of fondaparinux in children between 1 and 18 years of age. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:1049-54
9. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, et al. for the European Pentasaccharide Elective Surgery Study (EPHESUS) Steering Committee. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous

- thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet* 2002;359:1715-20
- **A pivotal trial leading to the acceptance of fondaparinux by EMA in major orthopedic surgery.**
10. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, et al. for the PENTATHLON 2000 Study Steering Committee. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002;359:1721-6
- **A pivotal trial leading to the acceptance of fondaparinux by FDA in major orthopedic surgery.**
11. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, et al. for the Steering Committee of the Pentasaccharide in Hip-Fracture Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1298-304
- **A pivotal trial leading to the acceptance of fondaparinux by EMA in major orthopedic surgery.**
12. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, et al. for the Steering Committee of the Pentasaccharide in Major Knee Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1305-10
- **A pivotal trial leading to the acceptance of fondaparinux by FDA in major orthopedic surgery.**
13. Yoshida Rde A, Yoshida WB, Maffei FI, et al. Systematic review of randomized controlled trials of new anticoagulants for venous thromboembolism prophylaxis in major orthopedic surgeries, compared with enoxaparin. *Ann Vasc Surg* 2013;27:355-69
14. Eriksson BI, Lassen MR; PENTAsaccharide in Hip-FRACTure Surgery Plus Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2003;163:1337-42
- **The first trial of extended prophylaxis in hip fracture surgery.**
15. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, et al. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *BMJ* 2005;92:1212-20
16. Turpie AGG, Bauer KA, Caprini JA, et al. Fondaparinux combined with intermittent pneumatic compression vs. intermittent pneumatic compression alone for prevention of venous thromboembolism after abdominal surgery: a randomized, double-blind comparison. *J Thromb Haemost* 2007;5:1854-61
17. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th edition: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e278S-325S
18. Girard PH, Demaria J, Lillo-Le Louët A, et al. Transfusions, major bleeding, and prevention of venous thromboembolism with enoxaparin or fondaparinux in thoracic surgery. *Thromb Haemost* 2011;106:1109-16
- **An estimation of the bleeding risk in real practice.**
19. Samama C, Lecoules N, Kierzek G, et al. The FONDACAST Study Group. Comparison of fondaparinux with low-molecular-weight heparin for VTE prevention in patients requiring rigid or semi-rigid immobilization for isolated non-surgical below-knee injury. *J Thromb Haemost* 2013 [Epub ahead of print]
20. Cohen A, Davidson B, Gallus A, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2006;332:325-9
21. Turpie AG, Lensing AW, Fujii T, et al. Pharmacokinetic and clinical data supporting the use of fondaparinux 1.5 mg once daily in the prevention of venous thromboembolism in renally impaired patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009;20:114-21
22. Ageno W, Riva N, Norris P, et al. The FONDAIR Study Group. Safety and efficacy of low dose fondaparinux (1.5 mg) for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients with renal impairment. The FONDAIR study. *J Thromb Haemost* 2012 [Epub ahead of print]
23. Büller H, Davidson B, Decousus H, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;349:1695-702
- **A pivotal trial leading to the acceptance of fondaparinux by FDA and EMA in VTE patients.**
24. Büller H, Davidson B, Decousus H, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004;140:867-73
- **A pivotal trial leading to the acceptance of fondaparinux by FDA and EMA in VTE patients.**
25. Decousus H, Quéré I, Presles E, et al. for the POST (Prospective Observational Superficial Thrombophlebitis) Study Group. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2010;152:218-24
26. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. CALISTO Study Group. *N Engl J Med* 2010;363:1222-32
- **A large pivotal trial leading to the acceptance of fondaparinux by FDA and EMA in superficial vein thrombosis.**
27. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354:1464-76
- **A pivotal trial comparing a prophylactic dose of fondaparinux to a curative dose of enoxaparin in acute coronary syndrome.**
28. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1519-30
29. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. American College of

- Chest Physicians. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th edition: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e278S-325S
- **The major guideline recommendations on antithrombotic therapy.**
30. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th edition: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e227S-77S
- **The major guideline recommendations on antithrombotic therapy.**
31. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th edition: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e195S-226S
- **The major guideline recommendations on antithrombotic therapy.**
32. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th edition: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e419S-94S
- **The major guideline recommendations on antithrombotic therapy.**
33. Harrington RA, Becker RC, Cannon CP, et al. Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:670S-707S
- **The major guideline recommendations on antithrombotic therapy.**
34. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008;29:2909-45
35. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054

Affiliation

Xavier Delavenne^{1,2} PharmD PhD,
 Paul Frappe^{1,3} MD, Paul Zufferey^{1,4,5} MD PhD,
 Patrick Mismetti^{1,4,6} MD PhD,
 Silvy Laporte^{7,14} MSc PhD &
 Laurent Berolletti^{1,6} MD PhD
¹Author for correspondence
¹Université Jean Monnet, EA3065,
 F-42023 Saint-Etienne, France
²Centre hospitalo-universitaire de
 Saint-Etienne, Laboratoire de Pharmacologie
 Toxicologie, Saint-Etienne, France
³Université Jean Monnet, Département de
 Médecine Générale, Saint-Etienne, France
⁴Centre Hospitalo-Universitaire de Saint-Etienne,
 Hôpital Nord, Bâtiment Recherche,
 Unité de Recherche Clinique,
 Innovation, Pharmacologie, Avenue Albert
 Raimond, 42055 Saint-Etienne, France
 Tel: +33 4 77 12 05 72;
 Fax: +33 4 77 12 78 20;
 E-mail: silvy.laporte@chu-st-etienne.fr
⁵Centre hospitalo-universitaire de Saint-Etienne,
 Service d'Anesthésie Réanimation, Saint-Etienne,
 France
⁶Centre hospitalo-universitaire de Saint-Etienne,
 Service de Médecine Vasculaire et Thérapeutique,
 Saint-Etienne, France

16. Article 11 : Revue du Praticien, 2013

Traitement de l'embolie pulmonaire

Quels sont les avantages et inconvénients des nouveaux anticoagulants oraux ?

Par **Laurent Bertoletti**^{1,2,3}, **Paul Frappe**^{1,2,4} 1. Groupe de recherche sur la thrombose (EA3065), université Jean-Monnet, 42023 Saint-Étienne – 2. Inserm, CIE3, 42055 Saint-Étienne Cedex 2 – 3. Service de médecine et thérapeutique, CHU-hôpital Nord, 42055 Saint-Étienne Cedex 2 – 4. Département de médecine générale, université Jean-Monnet, 42023 Saint-Étienne. laurent.bertoletti@univ-st-etienne.fr

Jusqu'à récemment, le traitement de l'embolie pulmonaire était séquentiel et multimodal (fig. 1).¹ Chez un patient sans cancer actif, on débutait par l'héparine ou un de ses dérivés (héparines de bas poids moléculaires [HBPM] ou fondaparinux, Arixtra), suivi d'un relais par antivitamine K (AVK). L'AVK était maintenu pour un minimum de 3 mois (traitement d'entretien), puis le rapport bénéfices/risques de son extension était discuté (traitement prolongé).

L'arrivée des nouveaux anticoagulants oraux (NAO) modifie cette prise en charge pour une partie des patients. Ces médicaments ne nécessitent pas de monitoring biologique, hormis un contrôle périodique de la fonction rénale.² Les molécules les plus avancées dans le développement clinique sont notamment un anti-facteur II activé (dabigatran, Pradaxa) et plusieurs anti-facteurs X activé (rivaroxaban, Xarelto ; apixaban, Eliquis ; edoxaban...). Seul le rivaroxaban a obtenu une autorisation de mise sur le marché en France, dans l'indication : traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte.³ Il a été évalué dans le programme EINSTEIN, avec 2 études multicentriques, randomisées, contrôlées (une dans la TVP⁴ et une dans l'EP⁵).

Il s'agissait d'essais dits de non-infériorité : leur objectif n'était pas de démontrer que le rivaroxaban était plus efficace que le traitement conventionnel, mais qu'il ne faisait pas moins bien, en étant par ailleurs plus pratique d'utilisation. L'avantage justifiant la non-infériorité était l'utilisation du seul rivaroxaban, sous réserve d'une majoration de dose (15 mg toutes les 12 heures) pendant les 21 premiers jours suivie d'une dose d'entretien à 20 mg. Principale limite de ces essais : leur nature ouverte, c'est-à-dire que le médecin comme le patient connaissait leur traitement.

RÉSULTATS INTÉRESSANTS... À CONFIRMER

Plus de 4 800 patients (dont un quart en France) ont été inclus dans l'étude EINSTEIN-EP (tableau). Le rivaroxaban apparaît

aussi efficace et sûr que la séquence énoxaparine-AVK. En effet, le taux de récurrences dans le bras rivaroxaban (2,1 %) était non inférieur à celui du bras conventionnel (1,8 %) (HR = 1,12, IC 95 % [0,75-1,68] ; $p < 0,05$ pour la non-infériorité). Il y avait 2 fois moins d'hémorragies majeures sous rivaroxaban : 1,1 % versus 2,2 % dans l'autre groupe (HR = 0,49; IC 95 % [0,31-0,79] ; $p < 0,05$). Le rivaroxaban semble donc être une alternative thérapeutique intéressante à la séquence HBPM avec relais AVK pour une part des patients.

Plusieurs éléments doivent cependant être discutés avant d'intégrer ces nouvelles données à nos pratiques. Principale limite : la méthode en ouvert. Certains profils de patients n'ont pas été inclus dans EINSTEIN-EP. C'est le cas notamment de ceux ayant une EP dite à haut risque, c'est-à-dire avec une hypotension ou des signes de choc. Chez eux, le rivaroxaban ne peut en aucun cas supplanter la thrombolyse. La population d'EINSTEIN-EP était aussi relativement jeune (58 ans, soit 10 à 15 ans de moins que l'âge moyen habituel)⁶ avec très peu de comorbidités (moins de 5 % de cancer, moins de 10 % de patients avec une insuffisance rénale modérée).

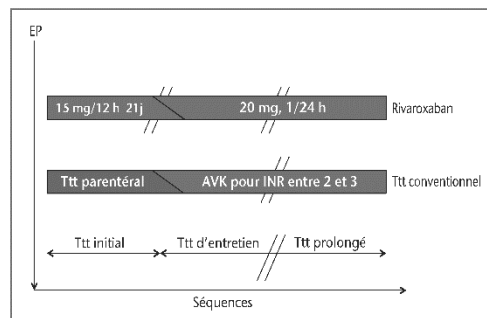


Fig. 1 – Modalités thérapeutiques.

TABLEAU PRINCIPAUX RÉSULTATS D'EINSTEIN-EP			
	Rivaroxaban (n = 2 419)	Enoxaparine-AVK (n = 2 413)	p
Population			
Âge moyen	58 ans	58 ans	NS
EP non provoquée	64,7 %	64,3 %	NS
Cancer	4,7 %	4,5 %	NS
Clairance de la créatinine > 80 mL/min	64 %	67 %	NS
Résultats			
Récidives de MTEV (à 1 an)	2,1 %	1,8 %	< 0,05*
Hémorragies majeures	1,1 %	2,2 %	< 0,05
Hémorragies majeures + cliniquement significatives	10,3 %	11,4 %	NS

* p : test pour la non-infériorité ; NS : non significatif.

L'extrapolabilité des résultats dans des populations plus fragiles comme les personnes âgées, les insuffisants rénaux modérés ou les sujets atteints de cancer reste donc à confirmer dans une étude de phase IV. Enfin, il existe très peu de données sur le long terme (au-delà de 12 mois).

ATOUS ET INCONVÉNIENTS

La **bio-disponibilité du rivaroxaban est très élevée** (80 %), avec un pic de concentration atteint en 2 heures. Cela autorise son utilisation initiale dans l'EP et la TVP, à la place d'un traitement injectable. Son index thérapeutique est large, d'où une absence d'adaptation de dose. Sa demi-vie est d'environ 12 heures. Un tiers de la molécule est éliminée sous forme active par le rein, ce qui le contre-indique en cas d'insuffisance rénale sévère. Les deux tiers restant sont métabolisés au niveau hépatique, on ne peut donc le prescrire en cas d'insuffisance hépatique grave.

Si son index thérapeutique est large (à la différence des AVK), sa variabilité pharmacologique reste importante. Il existe très peu de données sur son utilisation dans l'EP en cas d'insuffisance rénale modérée, situation à risque d'accumulation et qui nécessite un suivi biologique. La posologie retenue dans l'AMM reste à

20 mg/j dans le traitement d'entretien, même si le libellé d'AMM suggère de façon peu claire une baisse à 15 mg/j « si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous forme d'EP et de TVP ».

De plus, il va falloir se familiariser avec de nouveaux types d'interactions médicamenteuses, via la glycoprotéine-P (P-gp) intervenant par exemple dans son absorption digestive, et via le cytochrome P3A4 qui joue un rôle dans son métabolisme hépatique.

Enfin, inconvenient de taille, il n'a pas aujourd'hui d'anti-dote permettant de juguler rapidement les hémorragies qu'il peut provoquer. Dans l'étude EINSTEIN-EP, elles n'étaient cependant pas plus nombreuses et n'entraînaient pas plus de décès.

MONOTHÉRAPIE À DOSES VARIÉES

Dans le traitement de l'EP, 2 doses sont à retenir : 15 mg toutes les 12 heures pendant 21 jours, puis 20 mg par jour en entretien. Mais le rivaroxaban dispose aussi d'une AMM à la dose de 10 mg/j dans la prévention en chirurgie orthopédique, et d'une autre à 20 mg/j dans la fibrillation atriale (où il est recommandé de diminuer à 15 mg/j en cas de risque hémorragique augmenté). Enfin, la Commission européenne vient de lui délivrer une AMM européenne à la dose de 2,5 mg/12 h pendant 6 mois dans les suites d'un syndrome coronaire aigu (situation non encore reconnue en France). Ce panel de doses est un avantage, permettant d'adapter la pression thérapeutique à la pathologie et au patient.

Cependant, il est de notre responsabilité de s'assurer d'une dose adaptée à la situation clinique. En se concentrant sur les 3 principaux NAO actuellement disponibles (dabigatran, rivaroxaban, apixaban), c'est plus d'une douzaine de posologies différentes qu'il faut retenir ! Ainsi, un patient ayant une EP avec passage en fibrillation atriale devra recevoir 15 mg de rivaroxaban toutes les 12 heures pendant 21 jours (traitement initial de l'EP) avant de discuter d'une baisse de dose. Les résultats récents de l'apixaban dans le traitement de la TVP et de l'EP² rejoignent ceux obtenus par le rivaroxaban. Un dépôt d'AMM pour l'apixaban semble aujourd'hui prévisible, avec un schéma thérapeutique différent, la posologie étant plus faible (10 mg toutes les 12 heures pendant 7 jours, puis 5 mg toutes les 12 heures).

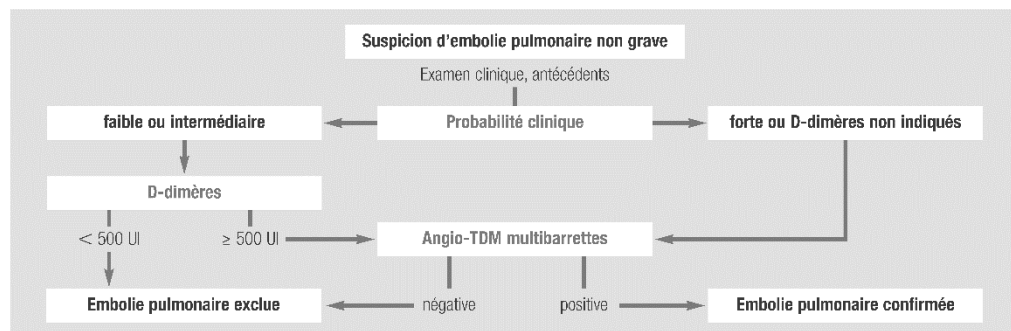


Fig. 2 – Stratégie diagnostique de l'embolie pulmonaire non grave.

Boulier et al. Rev Prat. 2012;62:147-55.

À RETENIR

Sous réserve de doses initiales majorées, le rivaroxaban est une alternative à héparine puis AVK en cas de thrombose veineuse profonde et/ou embolie pulmonaire. Dans EINSTEIN-EP, il est au moins aussi efficace que le traitement conventionnel et diminue le nombre d'hémorragies majeures. Résultats à confirmer dans une population moins sélectionnée. La dose ne doit pas être adaptée à un test d'hémostase, mais une surveillance de la fonction rénale s'impose (2 à 3 fois par an en cas d'insuffisance rénale légère à modérée). Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère, et si insuffisance hépatique sévère. Pour l'instant : pas d'antidote en cas d'hémorragie majeure.

À INTÉGRER DANS UNE PHARMACOPÉE BIEN MAÎTRISÉE

Les anticoagulants sont très prescrits. La majeure partie des patients sait que l'héparine en est un et connaît le lien entre l'INR et leur AVK. Nous avons tous des habitudes de prescription, fondées sur des recommandations et sur notre expérience, permettant de gérer les situations comme les hémorragies sous AVK ou les gestes plus ou moins invasifs (avulsion dentaire, endoscopie, infiltration, etc.).⁸

L'arrivée des NAO (Xarelto, Pradaxa, Eliquis...) comme de nouveaux antiagrégants plaquettaires (Efient, Brilique) nécessite un temps d'adaptation. Les recommandations actuelles d'encadrement des gestes sous NAO sont principalement pragmatiques et sont à valider scientifiquement.⁹ Il en est de même pour la conduite à tenir en cas d'hémorragie ou de chirurgie urgente sous NAO,¹⁰ sachant qu'il n'existe pas encore d'antidote spécifique. Par ailleurs, il n'existe à l'heure actuelle aucune étude d'association d'un NAO avec un nouvel antiagrégant plaquettaire, même si les indications d'une telle bithérapie sont rares et imposent une évaluation spécialisée. Enfin, les demi-vies courtes de ces molécules rendent critique la question de l'observance thérapeutique. Aucun test d'hémostase ne pourra renseigner complètement sur la prise du traitement, et aucune analogie avec les INR sous AVK ne peut être faite avec les NAO.

L'éducation thérapeutique du patient est donc déterminante.

VERS UNE MODIFICATION DE PRISE EN CHARGE ?

La simplification thérapeutique (disparition du relais AVK) et les résultats de l'étude OTPE¹¹ vont permettre le traitement quasi ambulatoire de certains patients avec EP. Cependant, cela ne dispensera pas d'une évaluation adaptée de la gravité de l'EP comme du bilan étiologique. Par ailleurs, reste la question de la durée du traitement, décision souvent délicate nécessitant une évaluation spécialisée.

D'où l'importance d'une coordination des soignants, rendant la prise en charge plus souple qu'en hospitalisation classique, et permettant un relais soins primaires/secondaires efficace pour déterminer avec chaque patient le meilleur rapport bénéfices/risques, et lutter contre le mésusage. ●

Au cours des 5 dernières années, Laurent Bertoletti a participé comme investigateur à des études cliniques promues par les laboratoires Bayer, Daiichi-Sankyo, Portola ; a perçu des honoraires ou financements pour participation à des communications pour Bayer, Boehringer Ingelheim, Léo-Pharma ; a participé à des groupes d'experts (BMS, Pfizer, Sanofi-Aventis).

Paul Frappe déclare

Que dire à vos patients ?

- Le rivaroxaban est un médicament anticoagulant ne nécessitant pas d'adaptation à un test d'hémostase.
- Sa demi-vie est courte, ce qui est rassurant en cas d'hémorragie, et limitant en cas d'oubli.

RÉFÉRENCES

1. Bertoletti L, Mismetti P. Traitement anticoagulant initial de l'embolie pulmonaire. *Rev Mal Respir* 2011;28:216-26.
2. Bertoletti L, Mismetti P. Nouveaux anticoagulants dans le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse. *Rev Mal Respir* 2011;28:1008-16.
3. HAS. Avis de la Commission du 12 juin 2013 rendu pour Xarelto dans le traitement de l'EP et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP. 2013 p. 1-22. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1615053/fr/xarelto?xtmc=&xtcr=14
4. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.
5. EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97.
6. Jiménez D, Aujesky D, Díaz G, et al.; RIETE Investigators. Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:983-91.
7. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al.; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.
8. HAS. Prise en charge des surdosages, des accidents et du risque hémorragique liés à l'utilisation des antivitamines K. 2008.
9. Sié P, Samama CM, Godier A, et al. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with oral direct thrombin or factor Xa inhibitors. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30:645-50.
10. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) - March 2013. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:382-93.
11. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378:41-8.

17. Article 12 : La Presse Médicale, 2013

Nouveaux anticoagulants oraux en soins primaires : point de vue du médecin généraliste

Paul Frappé^{1,2,3}, Sandra Liébart^{1,2}

1. Université Jean-Monnet, département de médecine générale, 42023 Saint-Étienne, France
2. Université Jean-Monnet, groupe de recherche sur la thrombose, EA3065, 42023 Saint-Étienne, France
3. Inserm/DGOS, CIE3, 42055 Saint-Étienne, France

Correspondance :

Paul Frappé, Université Jean-Monnet, département de médecine générale, faculté Jacques-Lisfranc, 15, rue Ambroise-Paré, 42023 Saint-Étienne cedex 2, France. paul.frappe@univ-st-etienne.fr

Disponible sur internet le :
31 juillet 2013

■ Key points

New oral anticoagulants in primary care: The general practitioner's point of view

The assessment of new anticoagulants benefits is based on the assessment of thromboembolism and bleeding risks, referring when possible to CHA₂DS₂-VASC and HAS-BLED scores. The management of patients treated with new anticoagulants includes a clinical assessment and the annual measure of the creatinine clearance (three times per year in some particular cases). New anticoagulants make hemostasis tests not reliable.

The general practitioner has a role in preventing interactions and reporting potential adverse drug reactions.

The context of uncertainty about the risk/benefit ratio of new anticoagulants emphasizes the need to integrate the values of the patient in treatment decisions.

■ Points essentiels

L'évaluation du bénéfice des nouveaux anticoagulants oraux (NACO) repose sur l'identification du risque thromboembolique et du risque hémorragique, en se référant dans la mesure du possible aux scores CHA₂DS₂-VASC et HAS-BLED.

Le suivi des patients traités par NACO comprend une évaluation clinique et l'évaluation annuelle de la fonction rénale (trois fois par an dans certains cas). Les tests d'hémostase sont ininterprétables sous NACO.

Le médecin généraliste a un rôle de veille, pour prévenir les interactions et déclarer les effets indésirables susceptibles d'être liés aux médicaments.

Le contexte d'incertitude sur le rapport bénéfices/risques des NACO souligne la nécessité d'intégrer les valeurs du patient dans la décision thérapeutique.



P. Frappé, S. Liébart

Le débat qui accompagne l'arrivée des nouveaux anticoagulants oraux (NACO) en médecine générale place le praticien en position délicate. De nombreuses informations scientifiques sont à intégrer, sur une option thérapeutique dont la pérennité n'est pas encore bien établie et dont il n'est pas souvent l'initiateur, mais pour laquelle il est aux avant-postes dans la gestion des effets indésirables et la réponse aux questions du patient. Que retenir des multiples données scientifiques sur le sujet, parfois contradictoires ? Quelles notions en dégager pour tracer une ligne pragmatique ? Quelle attitude adopter face aux inconnues inhérentes à toute nouveauté ? Comment informer au mieux le patient et décider avec lui d'initier, poursuivre ou modifier un traitement par NACO ? Cette mise au point propose d'apporter des éléments de réponse à chacune de ces questions.

Synthèse des données scientifiques

Domaines étudiés et autorisations de mise sur le marché

Les NACO ont été étudiés en prévention chez les patients opérés d'une prothèse de hanche ou de genou, chez les patients atteints de fibrillation auriculaire (FA) et à risque d'accident ischémique cardio-embolique, et chez les patients hospitalisés pour raison médicale et à mobilité réduite. Ils ont été étudiés dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires, et dans les suites du syndrome coronarien aigu.

Deux autorisations de mise sur le marché sont particulièrement intéressantes en médecine générale : la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les adultes atteints de FA non valvulaire, et le traitement des TVP ainsi que la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire suite à une TVP aiguë. Une indication dans le traitement de l'embolie pulmonaire vient par ailleurs d'obtenir l'accord de la commission européenne pour le rivaroxaban.

Principes actifs

Trois molécules sont disponibles à ce jour. Leurs caractéristiques sont présentées dans le *tableau 1*.

Les contre-indications des NACO reprennent l'ensemble des lésions organiques, troubles de l'hémostase et atteintes hépatiques augmentant le risque hémorragique. L'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) constitue une contre-indication au dabigatran et une précaution d'emploi pour le rivaroxaban. Les NACO sont fortement déconseillés voire contre-indiqués en cas de grossesse ou allaitement.

Avantages et inconvénients des nouveaux anticoagulants

En termes d'efficacité par rapport à la warfarine, les nouveaux anticoagulants diminuent la mortalité dans la FA : le traitement

de 1000 patients pendant deux ans évite huit décès supplémentaires [4]. Aucune différence de mortalité n'a été constatée dans l'indication TVP. Des avantages pratiques viennent s'y ajouter, tels que l'absence d'adaptation de posologie en cours de traitement, l'absence d'interactions alimentaires, ou encore les interactions médicamenteuses moins nombreuses qu'avec les AVK.

Ces bénéfices sont contrebalancés par un sur-risque hémorragique digestif pour le dabigatran 150 mg et le rivaroxaban, et un possible sur-risque coronaire pour le dabigatran par rapport aux AVK [5]. L'absence d'antidote, les risques augmentés en cas d'insuffisance rénale et chez le patient âgé, et l'absence d'expérience des médecins avec les NACO sont autant de facteurs limitant supplémentaires à prendre en considération. Certaines caractéristiques ont un caractère ambivalent. La prise orale peut être un inconvénient dans des contextes particuliers, comme en postopératoire. L'absence de monitoring biologique peut poser problème en cas de saignement, de doute sur l'observance du patient ou de nécessité de chirurgie urgente. La faible demi-vie de ces molécules est en soit un aspect positif, mais n'autorise aucun oubli de prise. Enfin, le coût beaucoup plus élevé des NACO (1,50 €/j contre 0,80 €/j avec les AVK) doit être mis en regard des économies induites par l'absence de monitoring, et du moindre nombre d'hospitalisations dues à une meilleure efficacité [2,4].

Faire le tri dans le discours commercial

Faut-il considérer les NACO comme une révolution ? Considérant que seuls 25 nouveaux principes actifs ont obtenu l'AMM en Europe en 2012, la réponse paraît positive [6]. Cependant, si l'on considère le gain apporté par les NACO comparativement aux anticoagulants « classiques », le constat semble beaucoup plus mitigé, avec des ASMR côtés entre IV et V (*tableau 1*).

Les discours qui entourent l'arrivée des nouveaux anticoagulants s'éloignent parfois de l'*evidence-based medicine*. Certaines communications tendent à décrédibiliser les autres options thérapeutiques, en mettant par exemple en avant le terme de « mort-aux-rats » pour désigner les AVK et suggérer un caractère toxique et artisanal. De même, le rappel de la provenance des héparines de bas poids moléculaire (HBPM), produites à partir d'intestins de cochons chinois, en appelle à une peur du risque sanitaire [7,8].

Enfin, plusieurs idées approximatives voire erronées semblent circuler. Elles méritent d'être clarifiées :

- « Le PPSB peut être utilisé comme antidote » : même si le PPSB a montré un effet *in vitro*, aucun antidote aux NACO n'a été validé chez l'homme à ce jour [9] ;
- « Il n'y a aucun suivi biologique à faire avec les nouveaux anticoagulants » : le suivi biologique de l'hémostase n'est en effet pas indiqué avec les NACO. Il peut même être faussé, ce qui le rend ininterprétable. Un patient sous NACO doit



TABLEAU I
Caractéristiques des nouveaux anticoagulants oraux [1-3]

Caractéristique	Apixaban (Eliquis [®])	Dabigatran (Pradaxa [®])	Rivaroxaban (Xarelto [®])
Cible	Facteur Xa	Thrombine	Facteur Xa
Demi-vie	Environ 12 h	12-17 h	7-12 h
Élimination	27 % rénale	80 % rénale	33 % rénale
Interactions	Glycoprotéine P et cyt. P450	Glycoprotéine P	Glycoprotéine P et cyt. P450
Antidote	Aucun	Aucun	Aucun
Efficacité (/AVK)	Supériorité	110 mg : non-infériorité 150 mg : supériorité (FA), non-infériorité (MTEV)	Non-infériorité
<i>Risque hémorragique (/AVK)</i>			
H. majeures	Diminué	110 mg : diminué 150 mg : comparable	Identique
H. intracrâniennes	Diminué	Diminué	Diminué
AVC h.	Diminué	Diminué	Diminué
H. digestives		150 mg : augmenté	Augmenté
Mortalité globale	Comparable	Comparable	Comparable
<i>AMM</i>			
PTH, PTG	2,5 mg : SMR important, ASMR IV (mineure)	75 mg, 110 mg : SMR important, ASMR V (absence)	10 mg : SMR important, ASMR IV (mineure)
FA		110 mg, 150 mg : SMR important, ASMR V (absence)	15 mg, 20 mg : SMR important, ASMR V (absence)
TVP			15 mg, 20 mg : SMR important, ASMR V (absence)

MTEV : maladie thromboembolique veineuse ; AMM : autorisation de mise sur le marché ; PTH : prothèse totale de hanche ; PTG : prothèse totale de genou ; FA : fibrillation auriculaire ; TVP : thrombose veineuse profonde ; SMR : service médical rendu ; ASMR : amélioration du service médical rendu.

cependant bénéficier d'un suivi annuel de sa fonction rénale (suivi rapproché à trois fois par an en cas d'insuffisance rénale ou chez le sujet âgé) ;

- « *Le bénéfice des NACO se maintient même lorsque le TTR (time spent in the therapeutic range) est élevé* » : les NACO ne sont pas indiqués chez les patients ayant un INR stable sous AVK. Lorsque l'INR est dans sa cible plus de 65 % du temps (TTR > 65 %), le bénéfice des NACO diminue et les risques d'hémorragies semblent augmenter [2] ;
- « *Telle molécule est meilleure que les autres* » : la grande hétérogénéité des designs et des résultats des essais ayant évalué les NACO rend difficile leur comparaison. Aucun élément ne permet à ce jour de dire qu'un nouvel anticoagulant est meilleur que les autres [2].

Les réflexes pour la pratique

Se référer aux scores pour évaluer les risques

Le risque thromboembolique varie grandement d'un sujet à l'autre. Dans la FA, il s'évalue par un score en huit items, le CHA₂DS₂-VASc (tableau II). Une anticoagulation orale est indiquée dès lors qu'un item est positif. Si le score est égal à 1, l'anticoagulant peut être remplacé par de l'aspirine.

Le bénéfice potentiel du traitement anticoagulant doit être mis en balance avec le risque hémorragique. Ce dernier peut être évalué pour chaque patient grâce au score HAS-BLED (tableau III). Lorsque ce score dépasse trois points, il est proposé de passer aux doses dites « faibles » de chaque molécule.



P. Frappé, S. Liébart

TABLEAU II
Score CHA₂DS₂-VASC

Élément	Score
Sexe féminin	1
Âge 65–74 ans	1
Âge ≥ 75 ans	2
Insuffisance cardiaque/dysfonction VG	1
Hypertension artérielle	1
Diabète	1
AVC/AIT ou embolie périphérique	2
Pathologie vasculaire (IDM, vasc. périph. ou plaque de l'aorte)	1

VG : ventriculaire gauche ; AVC : accident vasculaire cérébral ; AIT : accident ischémique transitoire ; IDM : infarctus du myocarde.

TABLEAU III
Score HAS-BLED

Élément	Score
Âge > 65 ans	1
Hypertension artérielle	1
Anomalie de la fonction rénale ou hépatique	1 pour chacun
AVC	1
Hémorragie	1
INR instables	1
Drogues ou alcool	1 ou 2

AVC : accident vasculaire cérébral.

Identifier les profils à risque d'interactions

Les NACO ne présentent pas d'interactions alimentaires, mais leurs interactions médicamenteuses sont variées. Différents profils de patients peuvent se voir prescrire ces médicaments : les patients infectés par des staphylocoques (rifampicine), atteints d'une mycose (azolés), d'une arythmie cardiaque (quinidine, amiodarone, vérapamil), d'une épilepsie ou d'une douleur neuropathique (carbamazépine), infectés par le VIH (antiprotéases), ainsi que les patients greffés (ciclosporine, tacrolimus). Le repérage de ces interactions est d'autant plus important qu'elles peuvent se cumuler avec les profils de patients à risque hémorragique (patient âgé, insuffisant rénal et/ou pesant moins de 50 kg) [10,11].

Suivre le patient sous NACO

Le suivi du patient sous NACO associe une surveillance clinique (recherche de signes hémorragiques et de troubles gastro-intestinaux) à une surveillance biologique de la fonction rénale (une fois par an, rapprochée à trois fois par an chez le patient insuffisant rénal ou âgé). Les tests biologiques d'hémostases sont ininterprétables sous NACO : il est inutile voire dangereux de les réaliser en l'absence d'hémorragie.

En cas d'oubli de prise, le patient peut prendre le comprimé oublié si l'oubli est constaté jusqu'à six heures avant la dose suivante pour le dabigatran, ou le jour prévu de la prise pour le rivaroxaban. Ce délai dépassé, la dose oubliée ne doit pas être prise, et la dose suivante sera prise à l'heure prévue. Ne jamais doubler une dose pour compenser la dose oubliée [11].

La coprescription d'antiagrégants plaquettaires, AINS ou aspirine, est contre-indiquée avec les NACO. Ces interactions peuvent survenir dans le cadre de l'automédication, nécessitant d'autant plus de vigilance.

La survenue d'une grossesse doit faire arrêter le NACO jusqu'à la fin de l'allaitement.

En cas de chirurgie ou d'acte invasif programmé, la conduite à tenir est encore mal définie. Il est proposé d'arrêter le NACO 24 heures avant le geste si le risque hémorragique est faible et cinq jours avant si le risque hémorragique est modéré ou élevé [11].

NACO prescrit par un autre médecin : poursuivre ou arrêter ?

Le praticien peut arrêter un NACO sans tergiverser lorsque la prescription est hors AMM ou lorsque le patient présente une contre-indication (insuffisance rénale sévère, atteinte hépatique, risque hémorragique). D'autres situations peuvent faire discuter la prescription et justifier un appel au primo-prescripteur : c'est le cas par exemple lorsque le patient était stable sous AVK (c'est-à-dire avec un INR dans la cible plus de 65 % du temps), lorsqu'il présente des troubles gastriques (dyspepsie, gastrite, reflux gastro-œsophagien récurrent) ou une maladie coronaire [2,11].

Faire le relais AVK–NACO

Qu'il s'agisse de l'instauration ou de l'arrêt d'un NACO, le relais suit une procédure définie pour optimiser la sécurité du patient (tableau IV) [11].

Innovation et pharmacovigilance

Prescrire une innovation thérapeutique

Un nouveau traitement est adopté d'autant plus rapidement qu'il est court, peu onéreux, attendu, médiatisé et perçu à faible risque. Ces critères ne se retrouvent pas tous dans l'arrivée des NACO. Cependant, la rapidité d'adoption d'un médicament ne dépendrait pas que de l'innovation elle-même. Des profils types de médecins ont été décrits. Le médecin « pionnier »



TABEAU IV
Procédures de relais entre AVK et nouveaux anticoagulants

Dabigatran	Rivaroxaban
<i>Relais AVK → NACO</i>	
1. Arrêter l'AVK	1. Arrêter l'AVK
2. Instaurer le dabigatran une fois que l'INR est ≤ 2	2. Instaurer le rivaroxaban une fois que l'INR est ≤ 3
<i>Relais NACO → AVK</i>	
1. Débuter l'AVK (posologie initiale standard)	1. Débuter l'AVK (posologie initiale standard)
2. Arrêter le dabigatran selon la clairance	2. Arrêter le rivaroxaban lorsque l'INR avant la dose suivante est ≥ 2
2 jours après si clairance créat. entre 30 et 50 mL/min	
3 jours après si clairance créat. ≥ 50 mL/min	
3. Mesurer l'INR 48 h au moins après la dernière dose de dabigatran	3. Mesurer l'INR 24 h au moins après la dernière dose de rivaroxaban

serait ainsi plus souvent un médecin spécialiste, reconnu par ses pairs, et/ou impliqué dans la recherche. Le médecin « suiveur », lui, serait plus fréquemment un médecin généraliste, de sexe féminin, avec une faible activité de prescription. Parallèlement, des facteurs externes au médecin ont été mis en évidence. Les contacts commerciaux, la prescription hospitalière, le discours des leaders d'opinions, l'existence de recommandations mais aussi la demande et l'acceptabilité par le patient seraient les principaux éléments influençant la prescription d'un nouveau médicament. Les données de la science seraient ainsi médiées par les délégués médicaux et les autres médecins [12–15].

Ce constat interpelle sur la crédibilité des informations utilisées par les médecins. Elles encouragent à s'informer de façon plus active et moins opportuniste, par la lecture de la littérature plutôt que par les contacts confraternels ou commerciaux. Ces derniers n'auraient cependant pas de réelle influence démontrée lorsque le médicament est perçu à risque élevé, ce qui semble être le cas pour les nouveaux anticoagulants.

Participer à la pharmacovigilance

Bien qu'inscrite dans le Code de santé publique (article R. 5144.19), la déclaration des effets indésirables graves ou inattendus est connue pour être très en deçà de la réalité. Une expérience réalisée en 2010 par un médecin généraliste parisien suggère ainsi que si tous les professionnels déclaraient systématiquement tout événement suspect, un médecin généraliste réaliserait une déclaration tous les deux jours, et quelques cinq millions d'effets indésirables – dont 400 000 graves – seraient recensés annuellement (alors que seuls 1464 événements dont 759 graves ont été déclarés en 2007) [16].

Parmi les freins expliquant cette sous-déclaration, on retrouve son aspect chronophage, la lourdeur du formulaire à remplir,

l'absence de retour d'information au notificateur et le mode de notification par voie postale uniquement [17].

Pour y pallier, le système de déclaration s'est ouvert en 2011 aux patients et aux associations de patients, qui peuvent maintenant signaler un effet indésirable directement sur le site de l'Agence nationale pour la sécurité du médicament (ANSM). Bien que de plus en plus de pays intègrent le signalement d'effets secondaires par les patients, la valeur de ce type de déclaration reste peu connue. Les études semblent montrer que les patients signalent des effets et des médicaments similaires à ceux mentionnés par les médecins [18].

La mise sur le marché des NACO fait l'objet d'une attention particulière au niveau européen. Un programme de gestion des risques spécifique a été mis en place, alliant l'élaboration de documents d'information (guide de prescription pour les médecins et carte de surveillance pour les patients) et le suivi observationnel de cohortes. Ces cohortes surveillent la survenue des accidents hémorragiques, mais aussi des atteintes hépatiques (pour les trois molécules), pancréatiques et rénales (pour le rivaroxaban) et des infarctus du myocarde (pour le dabigatran) [9].

Premières données de pharmacovigilance

Un bilan du programme de gestion des risques a été réalisé en juillet 2010. Il n'a pas permis d'identifier de nouveaux effets indésirables ou des taux inattendus des effets connus [9].

Aux États-Unis, les premières données de pharmacovigilance ont montré un taux d'hémorragies beaucoup plus élevé avec le dabigatran qu'avec la warfarine. Deux explications ont été avancées. D'une part, les pratiques de prescription ont pu différer du cadre expérimental des essais, en termes d'indications, de populations, de posologies, de degrés d'insuffisance rénale, ou encore de traitements concomitants. La revue des cas signalés n'a cependant « globalement » pas retrouvé



P. Frappé, S. Liébart

d'utilisation hors AMM. Une seconde explication possible est l'effet Weber, qui postule que le taux de signalement des effets indésirables d'un médicament diminue avec le temps après sa mise sur le marché. L'ancienneté de la warfarine pourrait donc être responsable du différentiel de déclaration. Cette thèse est renforcée par l'analyse des déclarations aux assurances et de la base Mini-sentinel : dans ces données administratives, le taux de déclarations d'hémorragies au dabigatran ne diffère pas de celui de la warfarine [19].

Informier et décider avec le patient

Perception du risque thromboembolique par les médecins

En France comme à l'étranger, les médecins semblent avoir une perception du risque thrombotique et du risque hémorragique qui diffère des données actuelles de la science. Malgré un bénéfice clairement étayé par la littérature (anticoaguler 1000 patients en FA non rhumatismale pendant un an prévient entre 15 et 50 AVC ischémiques ou embolies systémiques au prix de quatre à six épisodes d'hémorragies majeures[20]), les anticoagulants apparaissent largement sous-utilisés [21]. Selon une étude anglaise, plus d'un tiers des patients en FA reconnus éligibles aux anticoagulants n'en recevraient pas [22]. Cette sous-prescription est plus importante chez les patients âgés, qui sont a contrario les patients dont le risque thrombotique est le plus élevé et qui bénéficieraient le plus du traitement [23]. Pour prescrire des AVK à un sujet âgé en FA, le médecin semble ainsi se baser davantage sur l'existence d'antécédents d'AVC que sur l'âge avancé [24].

La sous-utilisation des scores recommandés pour évaluer le risque thrombotique (CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc) ou hémorragique (HAS-BLED, ATRIA) pourrait expliquer ces différences de perception. Dans une étude française de 2010, le CHADS₂ était inconnu d'un médecin généraliste sur deux [25]. Sans surprise, le problème de fond semble ainsi tenir à la connaissance et l'applicabilité des recommandations [15].

Perception du risque thromboembolique par les patients

Les travaux ayant étudié la perception des risques thrombotiques et hémorragiques par les patients fournissent plusieurs éléments éclairants pour le médecin [26].

De nombreux patients accordent davantage de valeur à l'éviction de l'effet indésirable d'un médicament qu'à l'éviction du même événement mais conséquent à la non-utilisation de ce médicament. Ainsi, alors que les AVK ne semblent pas affecter particulièrement leur qualité de vie, beaucoup de patients se soucient de leurs effets indésirables. Cet élément participe probablement à la sous-prescription des anticoagulants par les médecins.

Les patients n'accordent pas la même valeur aux effets indésirables : dans la FA, le désagrément causé par l'AVC

(non fatal) est perçu deux à trois fois plus élevé que celui causé par les hémorragies digestives (non fatales).

Si les patients préfèrent un traitement injectable à une contention veineuse, de façon plus générale, les préférences des patients dépendent des pathologies considérées et de leurs expériences thérapeutiques antérieures. La grande variabilité des préférences selon les patients incite à centrer la décision thérapeutique sur chacun d'entre eux.

Décider avec le patient

La décision médicale partagée est un modèle de décision qui peut s'appliquer aussi bien lorsque le ratio bénéfices/risques est étayé que lorsqu'il est encore inconnu. Dans ce second cas, elle en appelle directement aux préférences du patient, l'objectif étant d'améliorer l'adéquation entre les valeurs du patient et l'option qui lui est proposée [27].

Le processus de décision partagée peut se résumer en huit étapes : définir le problème de santé, identifier les options de prise en charge possibles, discuter les avantages et inconvénients de chaque option, clarifier avec le patient ses valeurs et ses préférences, évaluer et présenter les données de la science, vérifier la compréhension par le patient, prendre la décision (ou la reporter explicitement) et organiser le suivi [28].

Outre son aspect éthique, la décision partagée a montré qu'elle réduisait l'utilisation des options dont le bénéfice n'était pas clairement démontré [29].

Des outils d'aide à la décision du patient ont été élaborés pour faciliter la mise en œuvre de la décision partagée. Le répertoire de l'université d'Ottawa ne recense cependant qu'un seul outil, en anglais, destiné aux choix d'instauration d'un anticoagulant [30]. En attendant qu'un outil soit créé (en français) pour aider à choisir entre AVK et NACO, cinq axes de communication au patient sont proposés par l'ANSM : informer le patient (sur l'indication, la posologie, les effets indésirables, les interactions médicamenteuses, les signes évocateurs d'un saignement, la conduite à tenir en cas d'accident hémorragique et en cas d'oubli d'une prise), expliquer que tout oubli de dose affecte l'efficacité du médicament, conseiller de conserver avec soi une pièce d'identité et/ou une carte patient signalant le type d'anticoagulant en cours, programmer avec le patient le rythme du suivi et enfin l'orienter vers les documents d'information (disponibles notamment sur le site de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>) [11]. En conclusion, en attendant que des travaux de recherche étayent les nombreuses zones d'ombres des NACO (antidotes, ratio coût/efficacité, prescription dans les populations particulières, aide à la décision), la connaissance des points clés pour la pratique et l'intégration des valeurs du patient dans la décision permettent au médecin de gérer l'incertitude inhérente à l'arrivée de tout nouveau médicament sur le marché.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

[1] Hoffman R, Brenner B. The promise of novel direct oral anticoagulants. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012;25:351-60.

[2] Chevalier P. Anticoagulation orale : nouveaux médicaments. *Minerva*; 2013. <http://www.minerva-bm.be/fr/thematique.asp?id=2>.

[3] Commission de transparence, Haute Autorité de santé. <http://www.has-sante.fr>.

[4] Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL, Williams JWJ. Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012;157:796-807.

[5] Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:397-402.

[6] Berthier AL. Nouveaux médicaments en 2012 : un bon cru pour l'innovation. *Pharmanalyses*. <http://pharmanalyses.fr/nouveaux-medicaments-en-2012-un-bon-cru-pour-innovation>.

[7] Vailloud JL. Une campagne publicitaire sanglante. *Grange Blanche*. <http://grangeblanche.com/2012/05/13/une-campagne-publicitaire-sanglante>.

[8] Hermans C. Les nouveaux anticoagulants oraux. Pourquoi un anti-Xa ? <http://www.sacnet.be/online-conferences/Hermans%2024042010/anticoagulant.html>.

[9] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Les anticoagulants en France en 2012 : état des lieux et surveillance. juillet 2012. ANSM. [www.ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr).

[10] Robert-Géraudet A. Les NACO pour les nuls qui sont parfois conduits à en gérer les risques. *Medscape France*. <http://www.medscape.fr/actualite/articles/1525291>.

[11] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir. Point d'information. Avril 2012. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-nouveaux-anticoagulants-oraux-dabigatran-et-rivaroxaban-dans-la-fibrillation-auriculaire-ce-qu-il-faut-savoir-Point-d-information>.

[12] Auviay L, Hensger F, Sermet C. La diffusion de l'innovation pharmaceutique en médecine libérale : revue de la littérature et premiers résultats français. *Questions Econ Santé* 2003;73:1-8.

[13] Miller R. Prescribing habits of physicians: a review of studies on prescribing of drug. *Pharm VII-VIII. Drug Intell Clin Pharm* 1974;8:81-91.

[14] Prosser H, Almond S, Walley T. Influences on GPs' decision to prescribe new drugs-the importance of who says what. *Fam Pract* 2004;26:61-8.

[15] Lipman T, Murtagh MJ, Thomson R. How research-conscious GPs make decisions about anticoagulation in patients with atrial fibrillation: a qualitative study. *Fam Pract* 2004;26:290-8.

[16] Grange J-C. Un an de recueil prospectif systématique et d'analyse des effets indésirables dus aux médicaments, aux dispositifs médicaux ou aux procédures en médecine générale. *Therapie* 2012;67:237-42.

[17] Bensadon AC, Marie C, Morelle A. Rapport sur la pharmacovigilance et gouvernance de la chaîne du médicament. Juin 2011. *Inspection générale des affaires sociales*. http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/Synthese_RM2011-103P_pharmacovigilance.pdf.

[18] Inch J, Watson MC, Anakwe-Umeh S. Patient versus healthcare professional spontaneous adverse drug reaction reporting: a systematic review. *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp* 2012;35:807-18.

[19] Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med* 2013;368:1272-4.

[20] Oswald N, Bateman H. Applying research evidence to individuals in primary care: a study using non-rheumatic atrial fibrillation. *Fam Pract* 1999;16:14-9.

[21] Fwen T, Zhang Z, Simon TA, Kohn P, Liu X, Weintraub WS. Patterns of warfarin use and subsequent outcomes in atrial fibrillation in primary care practices. *Vasc Heal Risk Manag* 2012;8:587-98.

[22] Cowan C, Healcon R, Robson I, Long WR, Barrett J, Fay M *et al*. The use of anticoagulants in the management of atrial fibrillation among general practices in England. *Heart* 2013;93:1-7.

[23] Sudlow M, Rodgers H, Kenny RA, Thomson R. Population based study of use of anticoagulants among patients with atrial fibrillation in the community. *BMJ* 1997;314:1529-30.

[24] Fahey T, Rimmer J, Godfrey P. Risk stratification in the management of atrial fibrillation in the community. *Br J Gen Pract* 1999;49:295-6.

[25] Sorazin M, Thomas G. Enquête 'scores cliniques'. Phase 1. Utilisation des scores cliniques en pratique de médecine générale en France métropolitaine. 2010. <http://websenti.b3e.jussieu.fr/sentiweb/document.php?doc=1462>.

[26] MacLean S. Patient values and preferences in decision making for antithrombotic therapy: a systematic review. *Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. *Chest* 2012;141:e15.

[27] O'Connor AM, Légaré F, Stacey D. Risk communication in practice: the contribution of decision aids. *BMJ* 2003;327:736-40.

[28] Makoul G, Clayman ML. An integrative model of shared decision making in medical encounters. *Patient Educ Couns* 2006;60:301-12.

[29] Légaré F, Ratté S, Stacey D, Kyworucko J, Gravel K, Gicham ID *et al*. Interventions for improving the adoption of shared decision making by healthcare professionals. *Cochrane Database Syst Rev Online* 2010;CD006732.

[30] Patient decision aids. *Ottawa Hospital Research Institute*. <http://decisionaid.ohri.ca>.